

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

N° 995

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

DIENSTAG Claude Edmond

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 8 octobre 1934 à Paris 6°

Présentée et soutenue publiquement le

1962

SUR UN SYNDROME ICTERE OBSTRUCTIF – GROS FOIE STEATOSIQUE

Président : Monsieur André SICARD, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

DIENSTAG Claude Edmond

Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 8 octobre 1934 à Paris 6°

Présentée et soutenue publiquement le

1962

SUR UN SYNDROME ICTERE OBSTRUCTIF – GROS FOIE STEATOSIQUE

Président : Monsieur André SICARD, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1904

THÈSE

par

DOCTEUR EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)



ORIENTALIS

Extrait des Archives de l'Université de Leiden

Projet de loi sur la réforme de l'enseignement

SUR UN SYNDROME INTERNE OBSTRUCTIF - LES FOIES STÉATOSIQUES

Président : Monsieur André SICARD, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Levy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (E.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Sennéque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN.....	Léon BINET Membre de l'Institut
1er ASSESSEUR	(Jean VERNE
2e ASSESSEUR	(Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie.....	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
	(JAYLE (M.F.)
Biochimie médicale	(SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVE T (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine Légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.)
	(BARGETON (D.)

Physiologie et pathologie obstétricale

LEPAGE (F.)

Physique médicale

(DOGNON (A.)
(DJOURNO (A.)

Radiologie médicale

DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale

N...

Thérapeutique

CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale

(DESGREZ (P.)
(POLONOVSKI (J.)

Biologie médicale

BOURLIERE (F.)

Embryologie

TUCHMANN (H.)

Hygiène et médecine préventive

DEPARIS (M.)

Parasitologie

BRUMPT (L.C.)

Pathologie chirurgicale

LAURENCE (G.)

Pharmacologie

LEVY (Melle J.)

Physiologie

PARROL (J.)

Physique médicale

KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)	
Clinique cardiologique (Broussais)	NOUQUIN (M.)	
Cliniques chirurgicales	{ Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	{ Cochin	LEGER (L.)
	{ Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	{ Pitié	CORDIER (G.)
	{ Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	{ Salpêtrière	SICARD (A.)
	{ Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F de)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants Malades)	LAMY (M.)	
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Loui)	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne)	DELAY (J.)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Cliniques médicales	{ BOUICaut	LENEGRE (J.)
	{ Broussais	SOULIE (P.)
	{ Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
	{ Cochin	BROUET (G.)
	{ Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	{ Lariboisière	SEZE (S. de)
	{ Pitié	DREYFUS (G.)
	{ Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique & climatologie	DEBRAY (C.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais) (Bichat)	GENNES (L. de)	
Clinique Médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
Cliniques obstétrical.	{ Baudelocque	LACOTTE (M.)
	{ Foch (Suresnes)	MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VANRANCOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	NICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (H.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (H.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (H.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine

(BOUR (H.)
 - LEBERTTE (F.)
 (BEQUIGNOT (H.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.		MM.
ANATOMIE	CABROL (C) COUINAUD (C) GILLOT (C) OLIVIER (G)	Hydrologie	BESANCON (F) CORNET (A)
Anatomie patholo- gique... ..	GAUTHIER-VILLARD (Mlle P) pr.s.ch ABELANET (R) BUSSE (F) CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch) m.conf NELEOFF (ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)	Hygiène	BOYER (J) pr.s.ch. BLANCHET (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Anesthésiologie	KERN (E) VOURC'H (G)	Maladies infectieuses....	BASTIN (R) DUPONT (V)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) LE MINOR (L) TOURNIER (P)	Médecine Légale.....	DEROBERTE (L) pr.s.ch. FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Biochimie Médicale...	BAULIEU et. m.conf. BOURLEON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J. cl) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)	Médecine du travail.....	ALBAHARY (C)
Biologie appliquée à l'éducation et au sports	PLAS (F)	Neuro-Chirurgie.....	PERTUISET (B)
Carcinologie	BOIRON (M) DEMOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)	Gynécologie	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J)
Dermato-syphili- graphie.....	CIVATTE (J) DUPERRAT (B)	Ophthalmologie.....	BREGEAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H)
Electro-Radiologie....	LEDOUX LEBARD (G)	Orthopédie	JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Hématologie.....	BESSIS (M) BILSKI PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)	Oto-rhino-Laryngologie...	DEBAIN (J) PIALOUX (P)
Histologie.....	COUJARD (R) pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)	Parazitologie.....	GOLMAN (Y) LAPIERRE (J)
		Pathologie Chirurgicale..	BARCAT (J) BINET (J. P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C. L) DUBOST (Ch) FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H)

MM.

Pathologie Chirurgicale. Cl.de)GAUDART-
(suite)

D'ALLAINES
GERMAIN (A)
LATASTE (J)
LEVEQUE (B)
LOYGUE (J)
MERCADIER (M)
NATALI (J)
PELLERIN (D)
PERROTIN (J)
ROBERT (H)
THOMERET (G)

Pathologie exotique.... SCHNEIDER (J)

Pathologie expérimentale.BENHAMOU(J.P)

BERTHAUX (P)
BOIVIN (P)
CROSNIER (J)
HARTMANN (L)
LOEPER (J)
MAURICE (J)
MIKOL (Cl)
RICHET (G)

Pathologie Médicale AUSSANNAIRE (M)

BOUVIER (J)
BOUVRAIN (Y)
BRICAIRE (H)
BRISAUD (H)
BROCARD (H)
BUGE (A)
CATINAT (J)
CHRETIEN (J)
COBLENTZ (B)
CONTAMIN (F)
COURY (C)
ETIENNE (J.P)
FREZAL (J)
FRITEL (D)
HENNETQUET (A)
HIMBERT (J)
HOUSSET (E)
LAROCHÉ (Cl)
LESOBRE (R)
MACREZ (C)
MOREAU (L)
NICK (J)
ROYER (P)
TOURNEUR (R)
WOLFROMM (R)

MM.

Pédiatrie -Puériculture.. JOSEPH (R)
LAFOURCADE (J)
LEPERCQ (G)
MANDE (R)
MOZZICONACCI (P)
POLONOVSKI (C)
ROSSIER (A)
VIALATTE (J)

Pharmacologie BOISSIER (J)
LECHAT (P)

Physiologie BARRES (G)
DEJOURS (P)
DURAND (J)

GIRARD (m.conf.)
HUGELIN (A)
SCHERRER (J)
Physique Médicale CHANTEUR (J)
GOURGEROT(L)M.conf.
pr.s. ch.
GREMY (F) m.conf.
MILHAUD (G)
PELLERIN (P)
ROUCAYROL (J.CL)
TUBIANA (M) m;conf.

Pneumo-physiologie..... KREIS (B)
MEYER (A)
RENAULT (P)

Psychiatrie PICHOT (P)

Psychiatrie infantile.... DENIKER (P)
DUCHE (D)
FLAVIGNY (H)
LAPRESLE (J)

Rhumatologie..... DELBARRE (F)

Stomatologie CERNEA (P)
CHAPUT (Mme A)
m.c. agr.

GRELLET (M)
Thérapeutique..... CHASSAGNE (P)
LAMOTTE (M)

MARCHE (J)
AUVERT (J)
Urologie MOULONGUET (A)
QUENU (L)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.	MM.
Anatomie DEBEMRE (J)	Clinique ophtalmologique. DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique Chirurgicale ABOLKER (P) AMFLINE(A) pr.s.ch. VERNE (J.M)	Clinique oto-rhino - laryngologique..... MADURO (R)
Clinique Médicale..... PERRAULT (H) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)	Clinique pédiatrique et puériculture..... LAPLANE (R)
Clinique obstétricale.; GRASSET (J) MAYER (M)	Clinique Psychiatrique....BARUK (H) Clinique Urologique KUSS (R)

IV. * PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) pr;s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.

V. - Chargés de cours d'Hygiène scolaire et universitaire	BOLTANSKI (E) LAUNAY (C)
---	-----------------------------

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J) FORGET (F) Mlles LAURENT (H) LE NOIR (G) QUIEVREUX(E)

A tous les miens.

A notre maître Monsieur le Professeur André S I C A R D

Professeur de Clinique Chirurgicale

A la Faculté de Médecine de Paris

qui a bien voulu nous faire le grand honneur de présider

cette thèse .

A notre maître le Docteur André V A R A Y

Médecin des Hôpitaux de Paris

qui a bien voulu nous confier ce travail et en
assurer la direction .

A nos maîtres dans les Hôpitaux

Stages

Professeur A. LETAIRE	1956
Professeur A. SICARD	1957
Docteur R. MOUSSOIR	1957
Professeur J. BAUMANN	1958
Professeur J. CATHALA	1958
Docteur R. BENDA	1959
Professeur F. COSTE	1959
Professeur T. ALAJOUANINE	1959
Professeur P. MOLLARET	1960
Professeur M. ROBEY	1960

Externat

Docteur F. LAZARD	1960
Professeur D. MAHOUDAU	1961
Docteur A. VARAY	1961
Docteur J. BOURDIAL	1962

SUR UN SYNDROME ICTERE OBSTRUCTIF - GROS FOIE STEATOSIQUE

On s'accorde généralement pour attribuer à la Stéatose Hépatique une relative latence . Si l'on ne considère que les stéatoses d'origine alcoolique, la notion de l'intoxication préalable, la perception d'un gros foie régulier, pas très dur, sensible, sont les arguments énoncés pour en prévoir le diagnostic . S'il n'y a pas de signes évidents de cirrhose, on pense à une stéatose pure ou en voie d'évolution cirrhotique. S'il existe des signes d'hypertension portale et un contexte cirrhotique, on dit qu'il s'agit de cirrhose associée à une stéatose . En tout état de cause, la ponction - biopsie, si elle est possible établit souverainement le diagnostic précis . La laparoscopie peut y contribuer montrant un foie hypertrophié, à bord mousse arrondi, pouvant être de couleur normale, mais, dans les stéatoses massives de surface brun - jaunâtre, avec accentuation chromatique du dessin lobulaire (C. LENZI, CAVASSINE et L. LENZI).

Dans un autre ordre d'idées, beaucoup d'hépatologues semblent considérer que la stéatose n'est en elle - même dotée d'aucune expression biologique particulière, les signes biologiques se confondant avec ceux dont sont responsables les bouleversements parenchymateux ou mésenchymateux du foie.

Cette conception pauci symptomatique de la stéatose alcoolique du foie semble devoir être révisée. Notre Maître le Docteur André VARAY a rapporté récemment, sous le vocable de " Syndrome Stéatose - Ictère cholestatique " ou de stéatoses ictérigènes un certain nombre d'observations où la survenue d'un ictère obstructif régressif était symptomatique d'une stéatose disparaissant avec elle, avec modifications corrélatives de signes biologiques.

Ces observations s'ajoutent à certaines autres publiées récemment dans la littérature américaine ou retrouvées dans les études plus anciennes sur les stéatoses.

De même que des études actuellement en cours dans le service du Docteur André VARAY à l'Hôpital Beaujon permettent d'attribuer une certaine authenticité au syndrome biologique de stéatose hépatique (Syndrome excréto - biliaire, élévation des phosphatases alcalines et des mucoprotéines), il apparaît que dans certaines circonstances un ictère d'allure obstructive peut être le témoin de la surcharge stéatosique.

Dans tous les cas l'ictère est le symptôme dominant. La biologie montre qu'il s'agit d'un ictère typiquement obstructif : syndrome pur de cholestase intra hépatique de A. VARAY et M. MARSAN, syndrome excréto - biliaire de R. FIEUVERT avec : hyperbilirubinémie directe, élévation du cholestérol total et des composantes lipidiques, élévation des phosphatases alcalines, élévation des mucoprotéines.

Au point de vue clinique, ce sont des ictères francs avec hépatomégalie, sans prurit. Les douleurs sont relativement fréquentes (CACHERA) : hépatalgie aux douleurs sans hépatiques souvent restrictives, permanentes ou pouvant survenir par crises, ce qui contribue à égarer le diagnostic vers l'hypothèse d'une obstruction post - hépatique. Dans un premier groupe de malades, l'installation de l'ictère s'accompagne d'une poussée ascitique ou ascito - oedémateuse, ce qui correspond au syndrome ictéro - ascitique de FIESSURGER et BRODIE. Mais dans un second groupe, il n'existe aucune rétention aqueuse et l'on ne saurait trop insister sur l'importance chronologique de l'association d'un gros foie et d'un ictère de formule biologique obstructive, si celui - ci est d'une installation récente : un foie de cholestase post - hépatique met en effet un certain temps pour atteindre un volume important. La discordance entre les dimensions de l'hépatomégalie et le caractère récent de l'ictère obstructif est un argument diagnostique très important en faveur d'un mécanisme de cholestase intra - hépatique en l'occurrence la stéatose s'il s'agit d'un éthylique connu.

Quand à la stéatose, elle est parfois établie par laparoscopie et confirmée par ponction biopsie.

Ceci constitue un écueil presque regrettable car la ponction biopsie n'est pas toujours immédiatement possible, surtout s'il s'agit de cirrhotiques avérés. Nous ne pratiquons jamais cet examen sans l'étude complète du complexe prothrombique (temps de Quick, temps de prothrombine vraie, complexe VII, temps de proaccélerine). Or beaucoup de ces malades ont un complexe prothrombique très perturbé que le traitement intensif par la vitamine K est insuffisant à corriger rapidement (test de Kohler tardif). On en vient à devoir reculer la ponction - biopsie dans des délais tels qu'ils franchissent parfois la régression de la stéatose sous l'influence du régime, de la thérapeutique et du repos.

L'évolution fournit enfin un élément fondamental du syndrome: sous l'influence du traitement et avec une chronologie parfaite, l'ictère obstructif régresse et disparaît cependant que le foie réduit ses dimensions et que de nouvelles ponctions - biopsies montrent la disparition de la stéatose.

L'ictère est donc contemporain de la réalisation d'un certain degré de stéatose, s'efface quand celle - ci s'atténue ou disparaît.

Un dernier point d'importance théorique et pratique considérable est à souligner: la formule biologique de cholestase coiffe et même modifie la formule sous - jacente d'un état cirrhotique éventuel. Ainsi l'on peut observer la négativation temporaire des tests de floculation, et, en particulier, des cephalines cholestérol test de Hanger, pendant toute la durée d'évolution du syndrome stéatose - ictère obstructif et voir les réactions redevenir positives après disparition de l'ictère. Ceci s'accorde avec ce que l'on sait du rôle inhibant et antifloculant de l'obstruction biliaire vis à vis des facteurs de floculation et de turbidité (diminution de l'albumine, augmentation des γ et des globulines et de certaines macroglobulines) du syndrome inflammatoire. Le fait a été vérifié expérimentalement par H. DUCCI.

Une autre possibilité est la reprise d'une fibrose évolutive plus active après disparition de la stéatose, telle qu'elle a été signalée par CACHERA et Guy ALBOT . Nous discuterons ce point ultérieurement .

CHAPITRE I

ETUDE DES OBSERVATIONS

OBSERVATION 1

Madame P.... Claude, 42 ans, femme de ménage, entre dans le service le 19 janvier 1961 pour syndrome ictéro - ascitique.

Depuis quelques mois elle ressentait des douleurs abdominales vagues, une sensation de pesanteur la gênant à la marche et présentait des pituites matinales.

Début janvier 1961, en quelques jours son ventre augmente considérablement de volume et un ictère apparaît.

Dans les antécédents on retrouve :

- En 1955, après l'interruption d'une grossesse de deux mois, une intervention chirurgicale qui semble être une ovariectomie, suivie l'année suivante de deux cures chirurgicales d'éventrations. Depuis la malade n'est plus réglée et présente des bouffées de chaleur.
- Un éthylysme moyen de 2 à 3 litres de vin par jour, avoué par la malade. En fait des renseignements ultérieurs permettront de l'évaluer beaucoup plus considérable.

Le 19 janvier 1961, l'examen chez cette femme obèse, montre :

- * Un abdomen très augmenté de volume, gênant la respiration.
- * Il existe une discrète circulation collatérale.
- * La palpation met en évidence une **hépatomégalie considérable** : 30 cm sur la ligne mamelonnaire, 20 cm sur la ligne axillaire. Le foie, occupant pratiquement toute la partie droite de l'abdomen semble soulevé en avant sous la paroi; il est parfaitement accessible à la palpation sous une paroi peu épaisse qui le montre ferme, irrégulier et un peu sensible.
- * La rate n'est pas perçue.

OBSERVATION I - Examens biologiques

DATES	27 JANV 1961	7 Fevr. 1961	21 Fevr. 1961	22 MARS 1961	16 JUIN 1961
Bilirubine directe	75.8		21	8	8
indirecte	15		5	5	5
Cholesterol total	3.90		2.89	2.50	2.46
estérifié	0.50		1.13	1.47	1.49
rapport	0.12		0.39	0.58	0.60
Phosphatases alc. PNP	4.4		0.70	1.75	1.60
Transaminases O.T.	180		200	40	15
P.T.	45		30	15	15
Protides totaux	70.60		61.20	79.4	76
Electrophorèse A	28		28	37	41
a1	7		8	6	2
a2	11		11	12	9
b	20		19	18	14
y	34		34	27	34
Mucoprotéines	0.131				0.051
Gros			1.65	2.30	2.20
Hanger	0		+	+	
Thymol	6		5	16	6
Quick	36 p 100	46 p 100	53 p 100	57	76
Prothrombine vraie	67	84	100	100 p 100	95 p 100
Complexe VII	29	69	80	100	100
Proaccélélerine	140		50	60	67
Clearances B.S.P.	0.028	45			0.107
Au I98	0.125				0.10
Rapport	0.27				1.07
Ponctions biopsies			1ère	2ème	

DATES	HEMATIES	HEMO- GLOBINE	VALEUR GLOBUL.	GLOBULES BLANCS	SEDIMENTATION	PLAQUET.	RESIST. GLOB.
24 Janvier	2.900.000	65 p 100	1.12	9.600	114-127		
24 Janvier	2.800.000	70	1.22	14.000		181.000	
17 Février	3.060.000	65	1.08	11.000	112-120		H.I.4.
13 Mars	3.620.000	75	1.06	7.800	114-124		H.T.2.5

Observation I - Hématologie

- * Il existe un léger œdème des membres inférieurs prédominant à gauche et des ecchymoses multiples .
- * L'ictère est franc, très intense, colorant la peau et les muqueuses, avec urines modérément colorées, et selles de coloration normale . Il n'y a ni prurit ni bradycardie.
- * La percussion révèle une matité des flancs signant une ascite de moyenne abondance dont on ponctionne 400 cm³ (poly neutro 9, lympho 6, cellules endothéliales 83 , albumine 15 g par litre).
- * Rien à signaler aux appareils pleuro - pulmonaires et cardio - vasculaire (T.A. : 11 - 7)
- * L'examen neurologique est normal
- * Les touchers pelviens sont normaux
- * Les radiographies pulmonaires, de l'estomac et du duodénum sont normales ; il n'y a pas de varices œsophagiennes.

Il s'agit donc d'une femme de 42 ans, éthylique, ayant des antécédents génit ux mal précisés, présentant un syndrome ictéro - ascitique, chez qui l'augmentation considérable de volume de l'abdomen est due plus à l'hépatomégalie qu'à l'ascite.

Une première série d'exams biologiques montre une formule typiquement obstructive avec hypercholestérolémie (3,90g) hyperphosphatasémie (4,4 U .P.N.P. , normale = 2) et une électrophorèse de type cirrhotique (hypoalbuminémie à 28 % et hypergamma globulinémie à 34 %) .

Comme le foie est énorme, en raison des antécédents ovariens sur lesquels on est mal renseigné, on pratique une gammagraphie qui confirme et objective l'hypertrophie hépatique, montre le caractère homogène de l'hépatomégalie et enlève toute arrière pensée vis à vis d'un gros foie néoplasique secondaire.

Dates	Diurèse	Na(mg)		K (mg)		Traitement
		p. 100	24 heures	p.100	24 h	
22 -23 fevrier	500	0,60	0,32	50	25	Chlorothiazide 5 g. KCl 2,3 g
27 -28 fevrier	1.700	73	123	1,2	2,04	Spirolactone 600 mg
28 Fev. 1ermars	2.500	60,4	151	18	27	Chlorothiazide 2 g de ClK
1er -2 mars	2.400	121	290	53	127,2	idem
2 -3 mars	2.500	79	189,6	11,6	27,8	idem

Observation I - Natriurie et Kaliurie

Les autres examens biologiques montrent :

- Une altération du complexe prothrombique avec allongement du temps de Quick, déficit sur tous les facteurs du complexe, surtout important sur le complexe VII
- Une élévation des transaminases SGOT : 180 u. et SGPT 45 u.
- Une augmentation de la vitesse de sédimentation à 114 - 127
- Une anémie à 2.900.000 avec 9.600 leucocytes dont 83 poly neutros, 1 éosino, 12 grand et petit lymphos et 4 monocytes.
- Urée : 0, 20
- Mucoprotéines : 78 mg
- $\text{Clearance B S P} = \frac{0,028}{0,125} = 0,27$
Clearance A u 198 0, 125 ;

L'altération du complexe prothrombique fera reculer jusqu'au 23 février, soit un mois plus tard, après traitement par la vitamine K, la ponction biopsie . Celle - ci montre une cirrhose micronodulaire avec stéatose considérable.

Examen histologique (Pr. Ag. ORCEL)

" Image histologique de cirrhose micronodulaire avec sclérose très diffuse parsemée d'infiltrats inflammatoires subaigus . Stéatose accusée à grosses vésicules .

Discret tatouage ferrique

L'étiologie nutritionnelle de ces lésions apparaît probable .

Pas de signes de malignité sur la coupe " .

La malade est soumise à un traitement par la chlorothiazide (Diurilix 3 comprimés par jour et 3 g de CLK) . La diurèse ne se déclenche pas et reste au dessous de 800 cc par 24 heures . L'ictère décroît un peu mais persiste ; le foie reste immuable .

On institue alors un traitement par les spirolactones (600 mg) associées à 4 comprimés de chlorothiazide . Le résultat est spectaculaire : la diurèse se déclenche et passe rapidement à 2.500 cc par jour . Le traitement va durer 58 jours .

On assiste alors :

- 1° - A la disparition de l'ictère : 10 jours après l'institution du traitement, la malade n'est plus que subictérique sans cholurie . 20 jours après les teguments et les muqueuses sont normaux et les urines claires .
- 2° - A la régression spectaculaire et rapide du foie que l'on voit diminuer chaque jour de plusieurs centimètres . Au cinquième jour, le bord inférieur du foie est en place sous les fausses côtes . Une seconde gammagraphie objective cet étonnant retour à la normale . L'ascite et l'œdème ont disparu : la malade a perdu 10 kg.

Au point de vue biologique, un nouveau bilan pratiqué le 22 mars 1961, soit après un mois de traitement, montre : une bilirubinémie normale (bilirubine totale à 8 mg), une cholestérolémie et un taux de transaminases revenus à la normale . L'électrophorèse donne : albumine 31 % , α_1 6 % , α_2 12 % , β 18 % , γ 27 % .

L'exploration du complexe prothrombique montre un déficit modéré et isolé en proaccélérine et un taux de fibrine élevé.

Tests de floculation : Hanger + + ; Gros 2, 30 cc et Thymol 16 .

Une seconde ponction biopsie est pratiquée le 6 mai 1961 . Elle montre (Pr. ag. ORCEL) la persistance de la cirrhose micronodulaire avec quelques gouttelettes stéatosiques dispersées . La charge glycogénique est bonne . Il existe une discrète infiltration ferrugineuse secondaire .

Quand la malade quittera le service , après séjour dont la durée est alors fonction de considérations sociales et matérielles plutôt que pathologiques, elle a un foie de dimensions normales, sans rétention aqueuse , des explorations biologiques normales :

- Bilirubine totale 8 mg, cholestérol total 2,46 g, cholestérol esterifié 1,49 g, transaminases S.G.O.T. : 15 U.
S.G.P.T. 15 U., phosphatases alcalines 1,60 U.,
Gros 2,20 cc, thymol 16, Hanger -.

Le temps de Quick est à 76 % avec un déficit modéré et isolé en proaccélélerine.

Le profil électrophorétique est de type cirrhotique : albumine 41 %, α_1 2 %, α_2 9 %, β 14 %, γ 34 % .
L'état général de la malade est très satisfaisant et son appétit est bon . Elle pèse 68 kg.

Cette observation paraît mériter les commentaires suivants :

L'installation de ce syndrome ictéro - ascitique , chez cette femme apparemment bien portante mais ayant une hépatomégalie, s'est faite de façon particulièrement rapide : des ponctions évacuatrices ont été nécessaires d'emblée . La diurèse est restée au dessous de 800 cc .

L'ictère est franc, de teinte jaune orangé, avec cholorie sans décoloration des selles, sans prurit ni bradycardie .

Dans l'évolution , nous pouvons distinguer 3 périodes :

1° - Du 19 janvier au 23 février la situation est stabilisée, le traitement par la chlorothiazide (3 comprimés à 0,50 de Diurilix et 3 gr de CLK) ne modifie pas la diurèse qui reste au dessous de 800 cc ; l'ascite ne diminue pas et doit être ponctionnée ; l'intensité de l'ictère décroît un peu mais il persiste toujours ; le foie ne diminue pas de volume .

2° - Dès le 4ème jour après l'institution du traitement par les spirolactones (600 mg) et l'augmentation du Diurilix à 4 comprimés le CLK étant sup rimé, la diurèse se déclenche et atteint rapidement 2.000 cc par jour . Les spirolactones sont données pendant 58 jours, 600 mg jusqu'au 27 mars, 400 mg du 28 mars au 5 avril et enfin 200 mg jusqu'au 22 avril . Des ionogrammes sont régulièrement faits et permettent les corrections nécessaires.

La kaliurie et la natrurie sont régulièrement contrôlées . La natrurie augmente considérablement (de 0, 32 mg à 123 mg par jour) . La kaliurie s'abaisse mais reprend ensuite son débit antérieur après avoir fait une flèche le 6e jour du traitement.

Pendant cette seconde période l'ictère décroît rapidement d'intensité . Au 20 e jour la peau et les muqueuses sont de coloration normale et les urines sont claires . Le foie a diminué de volume de façon spectaculaire .

3° - Dans une troisième période, ictère et ascite ont disparu, le foie a un volume normal. L'état général est excellent et les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales.

Le tableau est celui qu'il est convenu d'appeler une cirrhose stabilisée avec un Hanger ++ et une électrophorèse montrant une majoration des globulines.

Le rôle des spirolactones associées à la chlorothiazide a été déterminant vis à vis de la diurèse . Il correspond aux observations de W.Y. CHEY et H. SHAY , de CALTAN et VESIN.

Le phénomène le plus frappant est l'extraordinaire régression du volume du foie pendant le traitement par les spirolactones. Pour apprécier cette considérable régression de volume , il suffit de comparer les gammagraphies à l'or colloïdal marqué pratiquées avant et après le traitement, à 77 jours de distance.

Il ne paraît pas douteux que cette spectaculaire regression du volume du foie soit due à la disparition de la stéatose , considérable lors de la première ponction - bopsie et pratiquement disparue lors de la seconde . La cholostose intra hépatique a pu jouer un rôle d'appoint.

Peut - on faire intervenir également un mécanisme circulatoire ? A cet égard il est intéressant de comparer les chiffres des clearances de la B.S.P. et de l'or 198 . Pendant l'existence de l'hépatomegalie, en plein ictère, les clearances furent 0, 028 pour la B.S.P. et 0, 125 pour l'or 198, avec un rapport à 0, 27 c'est à dire une clearance très basse pour la B.S.P. et subnormale pour l'or 198 avec un gros abaissement du rapport Clearance B.S.P. . Ceci cadre
Clearance Au 198

bien avec les observations de Fauvert et de ses collaborateurs dans les obstructions biliaires.

Remarquons que le remarquable redressement de la clearance de la B.S.P. , alors que la clearance de l'or 198 baisse légèrement, est contemporaine de la disparition de l'ictère et du retour du volume du foie à la normale . Ce qui cadre également bien avec les observations de Fauvert et de ses collaborateurs dans les cirrhoses.

Il nous paraît donc possible d'interpréter les perturbations passagères de la clearance de la B.S.P. comme relevant de l'obstruction biliaire par compétition entre l'élimination hépatocytaire de la bilirubine et de la B.S.P. Quand au chiffre relativement stable de la clearance de l'or 198 , il semblerait prouver que le débit hépatique n'a guère changé : il s'est même légèrement abaissé (de 0, 120 à 0, 100) . Ceci confirme le rôle de l'obstruction biliaire .

Commentaires de l'aspect histologique

La première ponction - biopsie n'a pu être pratiquée qu'à la 7^{ème} semaine de l'ictère en raison des graves perturbations du complexe prothrombique .

Temps de Quick : 36 %

Prothrombine vraie : 67 %

Complexe VII : 29 %

Proaccélérine : 40 %.

La malade n'a réagi que tardivement au test de Kohler . Deux jours après l'administration de 2 ampoules quotidiennes à 50 mg de vit mine K elle a peu progressé :

Temps de Quick : 46 %

Prothrombine vraie : 84 %

Complexe VII : 69 %

Proaccélérine : 43 %

Il faut encore attendre 14 jours pour obtenir la marge relative de sécurité avec :

Temps de Quick : 52 %

Prothrombine vraie : 100 %

Complexe VII : 80 %

Proaccélérine : 50 %

La ponction - biopsie est alors décidée et est faite sans incident . Elle précise le diagnostic de cirrhose à petits nodules avec sclérose très diffuse et infiltrats inflammatoires subaigus. Il existe une importante stéatose à grosses vésicules .

La seconde ponction - biopsie est pratiquée le 6 mai, soit 73 jours après la première, alors que le traitement par les spirolactones est arrêté depuis 10 jours et que le syndrome ictéro - ascitique a disparu . Elle montre que le processus cirrhotique est immuable alors que la stéatose a pratiquement disparu . Le volume du foie est redevenu normal depuis 3 semaines .

Commentaires sur la biopsie et sur la formule biologique de l'ictère.

Nous avons :

1° - Au début de l'hospitalisation, on pleine poussée ictéro - ascitique :

a) Un syndrome cholostatique intra - hépatique
(VARAY et MASSON) ou excreto - biliaire (FAUVERT)
avec :

- augmentation de la bilirubine directe 75 ,8 mg
- hypercholestérolémie à 3,90 g (fait notable dans une cirrhose nutritionnelle)
- augmentation des phosphatases alcalines à 4,4 u. P.N.P. (normale = 2)
- augmentation des mucoprotéines à 131 mg (normale = 50)
- augmentation modérée de la transaminase S.G.O.T. à 180 unités
- transaminase S.G.P.T. normale : 45 u.
- tests de floculation normaux.

b) Cette formule d'ictère obstructif par cholostase intra - hépatique coïncidait avec :

- une perturbation considérable de l'électrophorèse, de type cirrhotique.

Albumine 28 % , 17 % , 12 11% ,
20 % , 34 %.

Nous pensons qu'il est indispensable dans de tels cas de dissocier le syndrome cholostatique intra-hépatique du syndrome inflammatoire cirrhotique . Nous en donnons pour preuve la négativité des tests de floculation. DUCCI a montré que les obstructions biliaires ont un effet inhibant sur la floculation des sérums, bien que les composantes caractéristiques, diminution de l'albumine et augmentation des γ et λ globulines et des mucoprotéines soient réunies pour la favoriser.

Dans cette observation nous voyons d'ailleurs dès la disparition de l'ictère le test de Hanger et le Thymol se positiver.

- c) Une perturbation considérable du complexe prothrombique lente à réagir au traitement . On a assisté à une récupération progressive des divers facteurs du complexe comme on le voit dans les obstructions biliaires survenant sur un foie adulté.

2° - Dans la période de régression, puis de disparition de l'ictère , le syndrome de cholostase intra - hépatique s'atténue :

Bilirubine totale : 20 mg

Cholestérol total : 2, 89 mg

Transaminases S.G.O.T. : 200 u.

Transaminases S.G.P.T. : 30

Phosphatases alcalines : 0, 9 u.

Cependant que les tests de floculation et le profil électrophorétique restent les mêmes.

Le complexe prothrombique s'améliore notablement.

3° - Dès que la cirrhose se stabilise, le syndrome ictéro - ascitique ayant disparu, le cholestérol, les transaminases et les phosphatases alcalines sont normaux . L'électrophorèse tend vers une relative amélioration et le sérum albumine se redresse, ainsi que les éléments du complexe prothrombique . Les mucoprotéines s'abaissent . Les tests de floculation tendent à devenir positifs, l'ictère obstructif ayant cessé d'exercer son rôle antifloculant.

Nous avons déjà signalé la considérable modification des cléarances de la B.S.P. et de l'or 198 .

Signalons enfin l'existence d'une anémie au départ dont la correction est, comme il est de règle dans les cirrhoses, très lente. La résistance globulaire était normale. La vitesse de sédimentation était augmentée.

OBSERVATION II

Madame G.... Henriette, 49 ans, entre dans le service le 26 mars 1959 pour syndrome ictéro - ascitique.

A l'entrée on est en présence d'une malade en mauvais état général, fébrile (38°), asthénique, dont le faciès émacié et l'amaigrissement des membres supérieurs et du thorax contrastent avec un volumineux abdomen et des membres inférieurs oedématisés.

L'examen précise l'existence d'une ascite libre, d'une circulation collatérale abdominale, d'un gros foie ferme, régulier et indolore.

La rate n'est pas palpable.

Il existe un bourrelet hémorroïdaire.

L'ictère est modéré, atteignant téguments et muqueuses.

L'examen cardio - pulmonaire est normal ; T.A. = 12 - 7.

On note une aréflexie tendineuse des deux membres inférieurs et une ptose de la paupière gauche. La malade se plaint de fourmillements dans les membres inférieurs.

Le reste de l'examen met en évidence une absence de pilosité pubienne et axillaire, des oedèmes des membres inférieurs, une peau sèche, écailleuse, des ongles cassants, l'existence d'une adenopathie cervicale gauche, quelques hématomes et pétéchies.

Antécédents :

La malade a subi une ovariectomie droite en 1947 . Elle est ménopausée depuis quelques mois . Elle avoue avoir vécu dans un milieu éthylique . Cependant en ce qui la concerne personnellement le terrain éthylique n'est pas absolument confirmé .

On pratique un premier bilan biologique qui montre :

- une anémie à 2.660.000 avec valeur globulaire à 1, 01 , anisocytose et macrocytose , 4.600 leucocytes dont 68 % de polynucléaires
- Protides totaux : 60 g p 1⁰⁰⁰ ; sérines 32, 5 g /1⁰⁰⁰ ; globuline 27, 5 p. 1⁰⁰⁰ ; rapport S/G = 1,2
- transaminases S.G.O.T. : 80 u.
- Bilirubine totale : 27 mg
- phosphatases alcalines : 5 u. Bodansky
- cholestérol total : 2, 45 g
- Hémoglobine : 0
- thymol : 18 u. Verne
- taux de prothrombine : 75 %
- électrophorèse : élévation des gammaglobulines
- fer sérique : 85 %
- mucoprotéines : 126 mg p. 1⁰⁰⁰
- ammoniémie : 0, 25
- urines : présences de sels et de pigments biliaires
- urée : 0, 20 g
- ponction d'ascite : liquide citrin ; formule : 26 % poly, 37 % lympho ; 37 % cellules endothéliales sans aucun élément suspect de malignité . Albumine 8 g p. 1⁰⁰⁰

Un examen électrique confirme une polynévrite : lenteur de la secousse galvanique des muscles des loges antéro - externes des deux jambes surtout à droite .

Une ponction de l'adénopathie cervicale révèle sa nature tuberculeuse .

Le 15 avril 1959 première ponction - biopsie du foie (Pr. ag. ORCEL) : " sclérose évidente ayant tendance à morceler le parenchyme hépatique . Stéatose importante macro et micro vésiculaire . Pas de thrombi biliaires intra-hépatiques " .

Les radiographies de l'oesophage montrent un aspect irrégulier évoquant des varices oesophagiennes.

Au total, il s'agit d'une malade de 49 ans, présentant une cirrhose ascitique avec ictère, une polynévrite des membres inférieurs, une adénopathie cervicale gauche tuberculeuse . La ponction - biopsie confirme la sclérose et montre une stéatose très marquée.

La malade est alors mise au traitement suivant :

- Extrait hépatique 100 g
- Vit mine B 12 1000 \
- Remifon 40 mg
- Streptomycine 1, 50 g
- Diurilix 2 comprimés
- Hydrocortisone 25 mg
- Plasma 350 cc.

Evolution :

L'ictère s'atténue progressivement ; après 3 semaines de traitement la bilirubine totale est à 21 mg . Mais la malade reste asthénique, oedématisée, oligurique, fébrile, amaigrie.

Le 23 avril 1959 découverte d'un épanchement pleural droit qui est ponctionné : liquide citrin de formule mixte : 36 % de poly-nucléaires, 39 % de lymphocytes, 24 % de cellules endothéliales, 1 % de plasmocytes . Recherche de B.K. négative . Albumine 12 g p. 1000 . On évacue 750 cc.

DATES	27 Janv.	24 avril	II Mai	30 Mai	26 Août	12 Oct. 1959
Bilirubine totale	27	21	17		8	8
indirecte						1.5
Hanger.....	0	0	+		+++	+++
Thymol (Vernes).. <td>18</td> <td>12</td> <td>20.4</td> <td></td> <td>8</td> <td>18</td>	18	12	20.4		8	18
Protines totaux	60		85		65	69.8
Transaminases C.T.	80	180			18	
P.T.					50	
B.S.P.....	80 p 100				70 p 100	
2	50 "				20 "	
Cholesterol total	2.45	2.20	2.14		2.25	1.94
estérifié			0.97		1.53 ;	1.02
Rapport			0.45		0.68	0.52
Fer sérique.....	85			125		90
Prothromb. vraie	75					60 p 100
Quick.....						72 "
Complexe VII.....						95 "
Proaccélérine....						84 "
Electrophorèse A	32					39
a1	7					8
a2	10					11
b	14					17
y	37					25
Phosphatases						
alcalines U.						
Bodansky	5				5.2	1.40 P.H.P. (équival. 2.80 U Bodansky)
Mucoprotéines....		126	82	17		71
Clearance B.S.P.						0.06
" Cr						5.14
Rapport						0.44
Ponction						
biopsie.....	+ I					+ 2

OBSERVATION II

Une numération et formule sanguine montrent une anémie à 3.400.000 avec valeur globulaire à 1, 14 et une leucocytose à 15.800 avec 88 % de poly neutro.

Au début du mois de mai apparition progressive de troubles neurologiques typiques d'une encéphalopathie porto - c ve . Somnolence diurne, agitation nocturne, propos incohérents, troubles sphinctériens.

L'examen clinique montre : un tremblement, une diminution globale de la force musculaire, mais pas d'hypertonie, pas de signe de la roue dentée, pas de signes méninges, pas de signe de Babinski. Le foie ne dépasse plus le rebord costal ; la rate n'est pas palpable.

Les examens complémentaires montrent :

- Protides totaux : 85 g p. 1000 , sérum 44 g. p. 1000
- globuline 41 g.p. 1000 , rapport S/G : 1,09
- Cholestérol total 2, 14 , cholestérol esterifié 0, 97
- rapport E/T : 0, 45
- Electrophorèse non modifiée
- Ionogramme : Cl 89 mEq , Na 132 mEq , K 2, 25 mEq

surtout élévation progressive de l'ammoniémie qui passe de 0, 25 à 0, 70 .

Un E.E.G. pratiqué le 11 mai 1959 montre un tracé altéré objectivant des troubles de la conscience déjà importants . Eléments assez nombreux de type irritatif.

L'ascite reste stationnaire : une ponction faite le 16 mai montre des nappes de polynucléaires contenant quelques macrophages et des cellules d'aspect histiocyttaire . Aucun élément suspect de malignité.

On ajoute au traitement 0, 75 g de Sanclomycine , 3 g de ClK et on augmente l'hydrocortisone à 50 mg.

Le 23 mai à l'E.E.G. : tracé amélioré mais avec persistance d'alterations rythmiques lentes ou pointues.

Les troubles de la conscience vont persister avec des phases d'amélioration et d'aggravation jusqu'au début de juin 1959 . Pendant cette période l'ammoniémie oscille de 0, 47 à 0, 70 . En outre apparition à cette époque d'une erythrose palmaire (livrer palm typique)

Le 5 juin une épauve d'hyperammoniémie provoquée fait montrer l'ammoniémie de 0, 33 à 0, 63 .

0 ---- 0, 33

1 ---- 0, 55

2 ---- 0, 63

3 ---- 0, 51

4 ---- 0, 42

Pendant le mois de juin 1959, les troubles psychiques vont régresser progressivement, mais l'état général reste altéré avec apparition d'escarres ; les troubles sphinctériens persistent.

Le 17 juin un nouvel E.E.G. montre " un tracé toujours altéré , très bradyrythmique ; le rythme de fond est coupé d'accidents lents intriqués d'ondes très pointues , intermittentes . Des ébauches d'ondes diphasiques s'observent surtout sur l'hémisphère droit . Les paroxysmes delta sont moins nombreux que sur le tracé précèdent . " Une fièvre oscillante aux environs de 38° peut être rattachée à une infection urinaire à bacilles colimorphes.

A partir du 13 juin , devant la persistance de l'hypokaliémie (K = 2,9 mEq), on porte la dose de ClK à 4 g .

A la fin du mois de juin 1959 l'état général est toujours mauvais . Devant l'importance de l'anémie (2.320.000 hématies) et une hypotension artérielle à 8,5 - 4, 5 , on prescrit une transfusion de sang (200 cc) tous les deux jours . Un essai de perfusion intra - veineuse d'Arginine est mal supportée, déclenchant une éruption érythémateuse sur tout le corps.

A partir du mois de juillet 1959, l'état général s'améliore ; on remplace l'hydrocortisone par 30 mg de Cortancyl.

Le 13 juillet 1959, découverte d'une phlébite du membre inférieur gauche ; une hématurie doit rapidement faire arrêter le traitement par les anticoagulants . La phlébite évolue cependant rapidement vers la guérison.

L'éruption qui persiste depuis l'injection intra - veineuse d'Arginine devient moins prurigineuse et prend un aspect érythémato - squameux.

Durant le mois d'août , l'état général continue à s'améliorer . L'appétit est bon et dans la première quinzaine d'août la malade reprend 4 kgs . L'ascite et les oedèmes des membres inférieurs s'assèchent . Le traitement corticosurrénal est arrêté progressivement ainsi que les vitamines et les antibiotiques . On fait une série d'injections intra - musculaires d'A.C.T.H.

La dermatose va régresser sous l'action de bains de permanganate.

On fait un nouveau bilan biologique qui montre :

Cholestérol total:2, 25

Cholesterol estérifié :1, 52

Rapport E/T : 0, 68

Bilirubine totale 8 mg; bilirubine indirecte 5mg

Thymol 5 u.v. , Popper 24 u. v. , Burnstein 37 u.

Cetavlon 5 , Hanger + + +

L'électrophorèse se normalise

Le B.S.P. montre une rétention anormale :

15 minutes : 70 %

45 minutes : 20 %

Transaminases S.G.O.T. : 18 , S.G.P.T. : 50

Protides totaux : 65 g p. 1000

Phosphatases alcalines : 5, 2 U.B.

Phosphatases acides : 5, 5 U.P.

Taux de prothrombine à 100 %

La malade est sortie le 26 septembre 1959 en bon état général, pesant 52, 8 kg, avec un traitement comprenant régime, vitamines B 12 et C , Rimifon et Becilan.

Elle revient dans le service le 12 octobre 1959 pour un bilan . Cliniquement il existe toujours une hépatomégalie lisse, ferme, mais ni ascite, ni oedèmes, ni ictère . L'état général est bon mais la malade se plaint de douleurs sous - costales gauches irradiant vers le dos, de bourdonnements d'oreille, d'hypoacousie, de vertiges avec élargissement du polygone de sustentation à la marche et tendance à la chute en avant, même les yeux ouverts.

L'examen neurologique trouve :

- Une légère diminution de la force des extenseurs dorsaux des deux pieds.
- Une abolition des réflexes achilléens des deux côtés et du rotulien droit.

L'examen vestibulo - cérébelleux révèle une dyschronométrie avec hypermétrie à prédominance droite dans l'épreuve du doigt sur le nez et une discrète positivité de l'épreuve du renversement des mains à droite .

Il existe de plus un Romberg vestibulaire très net et un élargissement du polygone de sustentation avec démarche plus vestibulaire que cérébelleuse avec note polynévritique sur jointée.

On conclut à une atteinte vestibulaire due à la streptomycine associée à une polynévrite très régressive des membres inférieurs.

Biologiquement :

- Bilirubine totale 8 mg ; bilirubine indirecte 5 mg
- Cholestérol total 1,94 g ; cholestérol estérifié 1,02 g
rapport E:T = 0,52
- Phosphatases alcalines 1,40 u. P.N.P.
- Fer sérique 90 %
- Protides totaux : 69,8 g p. 1000
- Electrophorèse : albumine 39 %, 18 %, 2 11%
17 %, 25 %
- Transaminases S.G.O.T. : 64 u. ; S.G.P.T. : 30 u.
- Thymol 18 u.v. ; Hanger + + + ; Kunkel Zn 40 ;
Kunkel phénol 25 .
- Complexe prothrombique : temps de Quick 60 % ,
prothrombine vraie 72 % , Stuart 95 % , proaccélé-
rine 84 % .
- $\text{Clearance B.S.P.} = \frac{0,06}{\text{Clearance Au 198 } 0; 14} = 0,4$ (Normale : $\frac{0,10}{0,18} = 0,59$)
- Mucoprotéines : 71 mg
- Ammoniémie : 0,35
- Hyperammoniémie provoquée (3 g ClNa)

1 ----- 0,40

2 ----- 0,68

3 ----- 0,48

4 ----- 0,40

5 ----- 0,40

Un E.E.G. montre un tracé très différent des précédents et dont le rythme de base est devenu normal . Mais il persiste des anomalies lentes paroxystiques à projection temporale et prédominance gauche.

Splénoportographie : l'image de la veine porte est normale . La veine mésentérique supérieure s'injecte dès les premiers temps de l'injection . Le réseau intra - hépatique ne présente pas d'anomalie . Pas de shunt avec les veines cardio - tubérositaires.

Deuxième ponction biopsie (Pr; ag. ORCEL) : " sur les fragments ramenés par cette ponction, le parenchyme hépatique est parcouru par des tractus fibreux encore lâches ayant tendance à réunir les espaces portes entre eux et à prendre une topographie annulaire . Des petits territoires parenchymateux sont ainsi plus ou moins nettement isolés, mais à leur niveau l'architecture n'est pas encore complètement bouleversée.

La sclérose est discrètement infiltrée d'éléments inflammatoires subaigus, elle a souvent tendance à diffuser dans le parenchyme immédiatement adjacent et à le morceler finement .

Les travées hépatiques présentent des phénomènes modérés et diffus de clarification cellulaire mais pratiquement pas de stéatose . Les noyaux sont assez irréguliers dans l'ensemble et on n'a pas noté d'altérations dégénératives.

Bien que les lésions ne soient pas absolument caractéristiques l'aspect de l'ensemble parle nettement en faveur de cirrhose à petits nodules . Il existe une discrète pigmentation ferrique manifestement secondaire ."

La stéatose a donc pratiquement disparu ; la sclérose présente sensiblement le même aspect que sur le prélèvement précédent, périportale, morcelant le parenchyme hépatique.

Commentaires sur l'observation II

Il s'agit d'un syndrome ictero - ascitique sur une cirrhose hypertrophique

Dans cette observation comme dans la première nous avons une formule biologique de cholestase intra - hépatique avec une augmentation modérée:

de la bilirubine 27 mg
de la transaminase S.G.O.T. 80 u.
des phosphatases alcalines 5 u.
du cholestérol total 2,45 g
des mucoprotéines 1126 mg

un profil électrophorétique de formule typiquement cirrhotique et une négativité des tests de floculation.

La première ponction biopsie montre une stéatose considérable sur un fond cirrhotique.

En quelques semaines l'ictère disparaît ainsi que le syndrome de cholestase intra - hépatique alors que l'électrophorèse garde le même profil et que les tests de floculation se positi-vent .

6 mois plus tard, alors que tout ictère a disparu, que la formule biologique ne révèle plus aucun stigmate cholestatique, une seconde ponction - biopsie montre la disparition complète de toute stéatose et la persistance d'une sclérose jeune et morce - lante .

Dans les deux observations précédentes il s'agissait de syndromes ictéro - ascitiques typiques . Dans les observations suivantes l'ictère s'est manifesté comme un ictère primitif et la stéatose n'a été décollée que secondairement .

Observation III

Monsieur PL.... , 54 ans, métreur entre dans le service le 15 novembre 1960 pour ictère .

Celui - ci succède à une infection dentaire aiguë, traitée par les antibiotiques (Tétracycline - Oléandonycine) . Trois ou quatre jours après sont apparues des douleurs en barre épigastrique, sans irradiations, comparées par le malade à " un écrasement entre deux rails de chemin de fer " , nécessitant l'alitement . Ces douleurs surviennent par crises paroxystiques sur un fond douloureux permanent.

Trois semaines plus tard s'installe progressivement un ictère franc avec cholorie et décoloration des selles . Il existe un léger prurit , surtout palmaire, et deux ou trois poussées fébriles épisodiques d'un à deux jours sans aucune modification de l'ictère.

A son entrée dans le service, le malade est jaune, depuis 3 semaines, a perdu 15 kg depuis le début de la maladie, tout en conservant un bon appétit . Il souffre toujours mais les douleurs épigastriques sont moins intenses.

Il n'existe aucun antécédent digestif notable . Le malade dit boire 2 litres de vin par jour depuis de nombreuses années .

A l'examen, mal de obèse (87 kg, 1m, 63) . Ictère franc généralisé, atteignant les muqueuses et les téguments . Pas de prurit, cholurie, selles decolorées.

Il existe une nette hépatomégalie débordant le rebord costal de 7 à 8 cm, mesurant 25 cm sur la ligne mamelonnaire. Le foie est ferme, régulier, un peu dur, sensible . Cette hépatomégalie est connue depuis longtemps par le médecin .

La rate n'est pas perçue.

L'abdomen est souple, sans ascite ni circulation collatérale .

L'examen pleuro - pulmonaire est normal ainsi que l'examen cardiaque (T.A. : 11 - 7) et neurologique . Il n'y a ni tremblement, ni polynévrite.

Examens biologiques :

Bilirubine totale 36 mg

Bilirubine indirecte 5 mg

Cholestérol total 5,08 g, cholestérol estérifié 2,23g

Rapport : 0,45

Transaminases S.G.O.T. : 325 u. ; S.G.P.T. : 375 u.

Phosphatases alcalines 12u. P.N.P.

Gros 2,10 cc , Hanger - ; thymol 4

Electrophorèse : albumine 40 %, α_1 7%,

α_2 16 %, β 17 %, γ 20 %

Mucoprotéines 88 mg

Clearance B.S.P. = $\frac{0,042}{0,11}$ = 0,32

Cléarence Au 198 0,11

Fer sérique 130 %

Complexe prothrombique : temps de Quick 78 %

Prothrombine vraie 100%, proaccélérine 100 %,

Fibrine 9 g p. 1000.

Donc formule typiquement obstructive avec hyperbilirubinémie, hyperphosphatasémie alcaline, hypercholestérolémie, augmentation des mucoprotéines, des globulines sans augmentation des albumines, un complexe prothrombique sensiblement normal et tests de floculation négatif.

Le diagnostic d'ictère obstructif étant biologiquement certain, on pratique une étude radiologique :

- a) - des radiographies du cadre duodénal et une duodénographie hypotonique (injection intra - musculaire d' Antrenyl et instillation directe Novocaïne par sonde duodénale) innocentant formellement une affection pancréatique : les bords du cadre duodénal sont rigoureusement normaux (25 novembre 1960)
- b) - Le 1er décembre 1960 on pratique une cholangiographie intra - veineuse . Le foie filtre très mal le produit de contraste, mais sur un cliché, on voit l'ombre cholédocienne qui paraît libre et de calibre normal. Un nouveau contrôle sera pratiqué ultérieurement et montrera la liberté des voies biliaires extra - hépatiques .

On pratique alors une ponction - biopsie du foie légitimée par les chiffres normaux du complexe prothrombique (Pr. ag. ORCEL) : " l'architecture générale du parenchyme est conservée ; mais il existe surtout sur certains espaces portes une nette sclérose portale et périportale . Elle a tendance à infiltrer légèrement le parenchyme hépatique adjacent et à réunir quelques espaces portes. Le tissu fibreux est assez dense . Il contient quelques infiltrats inflammatoires subaigus et de nombreux pseudo - canalicules biliaires.

Dans le parenchyme on a noté une discrète stéatose à grosses vésicules contre les espaces portes ; on relève des phénomènes accusés de pigmentation des hépatocytes par la bilirubine, ainsi que quelques microthrombibiliaires intra - trabéculaires.

		18 novembre	6 décembre
Bilirubine totale		36 mg	15
" indirecte.....		5	5
Cholesterol total.....		5.08 mg	3.44
" esterifié		2.23	2.38
Transaminase S.G.O.T.		3.25	65
" L.G.P.T.		3.75	50
Phosphatases alcalines P.M.P.		I2	3
Fer sérique		I30	
Protides totaux.....		78.30	
Complexe prothrombique électrophorèse	A	40	54.1
	xI	7	3.5
	x2	16	5.3.
	B	17	2.1
	Y	20	16
	Quick.....	78 p 100	78 p 100
Prothrombine vraie		100 p 100	100 "
Complexe VII			100 "
Proaccélrine		100	100 "
Fibrine.....		9 g p 1.000	
Clearance B.S.P.		0.042	0.10
I98 Au		0.11	0.14
Rapport.....		0.38	0.71
Gros.....		2.10	
Hanger		0	0
Thymol		4	6
Mucoprotéines.....		88	
Glycémie.....		1.08	75

Obs. III - Examens biologiques

L'aspect de l'ensemble n'est pas celui d'une cirrhose constituée autant qu'on puisse en juger sur un petit fragment . Il est possible qu'il s'agisse d'une discrète stéatose avec sclérose portale et périportale d'étiologie nutritionnelle. "

Le 22 novembre 1960 le malade quitte l'hôpital pour se soigner chez lui et se soumettre au repos au lit avec régime hyperprotidique pauvre en graisses et lipotropes (Citrate de Bétaine, Méthionine et Choline)

Il est revenu consulter à notre demande le 4 décembre .
L'ictère a complètement disparu, le foie a diminué de volume :
20 cm sur la ligne mamelonnaire.

Un bilan biologique montre alors :

Bilirubine totale 15 mg; bilirubine indirecte 5mg
Cholestérol total 3, 44 g ; cholestérol estérifié
2, 38 g ; rapport 0, 69

Transaminases S.G.O.T. : 65 u. ; S.G.P.T. : 50 u.

Phosphatases alcalines : 3 u. P.N.P.

Mucoprotéines : 75 mg

Electrophorèse : albumine 54, 1 % , α_1 3, 5 %

α_2 5, 3 % , β 21, 1 % , γ 16 %

Complexe prothrombique : temps de Quick 78 %

Prothrombiné virie 100 % , proaccélérine 100 %.

Clearance B.S.P. = 0, 10

Clearance Au 198 0, 14

Donc disparition des signes de cholestase intra - hépa -
tique . Le malade refuse une nouvelle ponction - biopsie hépatique
Il a été revu régulièrement depuis; il se sent bien et l'ictère
a disparu.

Commentaires sur l'observation III

Il s'agit d'un ictère obstructif récent chez un éthylique notoire porteur d'un gros foie.

Le premier bilan biologique montre un syndrome de cholestase intra - hépatique avec

- Hyperbilirubinémie 36 mg
- hypercholestérolémie 5,08 mg
- augmentation des phosphatases alcalines 12 U.P.NP
- augmentation des transaminases S.G.O.T. : 325 U.
S.G.P.T. : 375 U.
- augmentation des mucoprotéines : 88 mg

Il n'y a aucun signe biologique hépatoprive :

Serum albumine normale, complexe prothrombique normal

Aucun syndrome inflammatoire :

Pas d'hypergammaglobulinémie

Tests de floculation négatifs.

Les études radiologiques montrent la liberté des voies biliaires extra - hépatiques . La ponction - biopsie montre une stéatose typique et la présence d'une sclérose portale et périportale très modérée, ne réalisant pas sur ce fragment l'image d'une cirrhose constituée . L'ictère a disparu en quelques semaines sous l'influence du repos, du régime et d'une thérapeutique lipotrope . Le foie a diminué de volume et les signes de cholestase étaient pratiquement corrigés 3 semaines plus tard. Si biologiquement l'obstruction était évidente, le foie considérablement hypertrophié et dur ne pouvait pas être en rapport avec un ictère cholestatique aussi récent .

Nous n'avons donc pas été surpris d'en trouver l'explication dans la stéatose décelée par la ponction-biopsie . Il n'y avait pas chez ce malade de cirrhose constituée mais un début de sclérose portale et périportale jeune.

Le fait notable est la disparition de l'ictère en moins de deux semaines avec disparition des signes cholestatiques.

Bilirubine totale 15 mg

Cholesterol total 3, 44 g

Phosphatases alcalines 3 U.

Transaminases S.G.O.T. : 65 U.

S.G.P.T. : 30 U.

L'électrophorèse était revenue à la normale et ne montrait 15 jours après la disparition de l'ictère aucun profil cirrhotique.

Comme dans l'observation I, la clearance de la B.S.P. fut très abaissée au cours de l'ictère avec une clearance de l'or 198 sub-normale et une chute considérable du rapport. Dès la disparition de l'ictère, la clearance de la B.S.P. se redressa de façon spectaculaire (de 0, 042 à 0, 10) et celle de l'or colloïdal se majora (de 0, 11 à 0, 14) avec un rapport normal.

Le foie a regressé de 5 cm en 15 jours.

L'ictère était donc, chez ce malade porteur d'une hépatomégalie disproportionnée, la manifestation chronique prédominante.

Observation IV

Madame K.... , 46 ans, cuisinière, entre dans le service le 24 juillet 1961 pour poussée ictéro - ascitique .

Le début des troubles remonte au 30 juin 1961 : épistaxis, répétés pendant 3 jours.

Dans les jours suivants apparaissent un subictère conjonctival, puis un ictère franc cutané - muqueux généralisé, cholurique avec selles decolorées blanc - mastie . Il n'existe pas de prurit.

Vers le 15 juillet 1961, la malade note une augmentation progressive du volume de son abdomen et un oedème des membres inférieurs prédominant à gauche, surtout important le soir.

Pendant tout le mois de juillet existe une anorexie absolue sans autres troubles digestifs notables.

Dans les antécédents on retrouve :

- une asthénie progressive, nette en mai 1961, très accentuée en juin 1961
- un amaigrissement important, non chiffré
- aucun antécédents médicaux
- ovariectomie en 1952
- pas d'intoxication éthylique retrouvée, mais profession exposée (cuisinière depuis 6 ans).

A l'entrée la malade est fébrile (T° : 38°) . Elle est très fatiguée, anorexique.

Il existe un ictère fr nco cutané - muqueux avec urines très foncées, mousreuses, selles de coloration normale . Pas de prurit.

L'examen des membres inférieurs révèle qu'il ne persiste plus qu'un léger oedème déclive au niveau de la face postérieure des cuisses .

Il existe une ascite libre abondante avec légère circulation c ill tée dans les flancs. Une ponction d'ascite ramène un liquide citrin contenant 20 g p. 1000 d'albumine, quelques rares hématies et cellules endothéliales, et quelques lymphocytes . Il n'y a pas de germe.

Après la ponction le foie est dur, hypertrophié, débordant de trois travers de doigt, le rebord costal . Sa surface est légèrement irrégulière avec de fines aspérités . La rate n'est pas perçue.

Le reste de l'examen outre un souffle systolique mésocardiaque avec T.A. à 10 - 6 et pouls à 80, est totalement normal.

Les examens biologiques montrent une anémie avec leucocytose (hématies : 2.690.000 ; leucocytes 17.000 dont 91 % de poly neutro).

La formule du bilan hépatique est de type obstructif avec

Bilirubine totale : 125 mg

Bilirubine indirecte : 18 mg

Cholestérol total : 281 g ; cholestérol esterifié
0, 60 ; rapport E/T : 0, 28

Transaminases S.G.O.T : 115 U.

S.G.P.T. : 5 U.

Phosphatases alcalines : 3, 6 U. P.N.P.

Gros 1, 80 cc , Hunger + , Thymol 20

Electrophorèse de type cirrhotique avec albumine : 24 %

7 % , 2 10 % , 21 % , 38 %

Mucoprotéines : 0, 089 %

Urgé ; 0, 35 g ; glycémie : 0, 96

Hypocoagulabilité globale importante au test de tolérance à l'Héparine, allongement du temps de Quick (49 %) avec déficit très important au complexe VII . Déficit notable en prothrombine vraie (55 %) et en proaccélélerine (67 %) . Taux de fibrine augmentée (5,90 g.p. 1000)

Pour ces raisons on ne pratique pas de ponction - biopsie hépatique, mais une laparoscopie (Dr BERTHELOT) : " le foie est hypertrophié ; la surface est brun rouge, parsemée de quelques taches jaunes chamois, comme nous en avons observées à plusieurs reprises dans les stéatoses. "

La malade est mise au repos et reçoit un traitement composé de vitamines K1, B1, B6, B12 de chlorothiazide 1 g, avec 2 g de CLK et des injections de Pénicilline (1 million) en raison de la fièvre et de la leucocytose . On ajoutera ultérieurement 50 mg de cortisone en dépit de l'aspect stéatosique

L'ictère décroît lentement . Un nouveau bilan hépatique est pratiqué le 13 septembre 1961

Bilirubine totale 31 mg

Bilirubine indirecte 5 mg

Cholestérol total 2, 30 ; cholestérol estérifié 1, 11 g

Rapport E/T : 0, 48

Transaminases S.G.O.T. : 130 U. , S.G.P.T. : 105 U.

Phosphatases alcalines : 5, 6 U P.N.P.

Ferritine : 210 %

25 Juillet 1961	13 sept. 61	10 Janv. 62	30 janv. 62	23 mars 62
Bilirurine totale	125	12 mg	12 mg	14 mg
Bilirubine indirecte	18 mg	6 mg	9 mg	7 mg
Cholestérol <u>estérifié</u>	0,66	I,08	I,30	I,04
total	$\frac{0,66}{2,31} = 0,28$	$\frac{0,51}{2,13}$	$\frac{0,57}{2,30}$	$\frac{0,58}{I,78}$
Transaminases S.G.Q.Q.	I,150	I5 U	I.000	70 U.
" S.G.P.T	50	5 U	400	I5 U
Phosphatases alcalines	3,60 p.n.P	3,5 U p n p	2,1 U p n p	3,65 U p n p
Fer sérique	2,10 p.I000		0,80 p.I000	I,5 p.I000
Glycémie	0,96 pI000		0,80 p.I000	I,65 p.I000
Albumine	24	43	35	36
xI	7	3	3	3
X2	10	6	6	2
b	21	7	9	12
Y	38 p.I00	41 p.I00	47 p.I00	47, P.I00
Gros	I,80 p.I00	I,90 cm	2,10 cm	I,35 cm
Hanger	+		++	+++
Thymol	20 +	29	24	42
Protides totaux	87,90 p.I00	90 g.40	85 g	98 g 70
Ier Aout 1961	22 sept. 61	23 Oct. 61	26 fev. 62	23 fev. 62
Quick	49, p.I00	66 P.I00	73 P.I00	62 p.I00
Prothrombine vraie	55 "	66 "	32 "	48 "
Complexe VII	28 "	57 "	48 "	34 "
Proaoéllérine	67 "	67 "	50 "	58 "

Obs IV données biologiques

....

25 Juillet 1961		13 septembre 1961	
	2.690.000		
Globules rouges	2.690.000	2.240.000	
Hemoglobine	70 p.100	8,8 G	Resistance
Globules blancs	17.000	11.400	Globulaire:H.L:4
Poly neutro.....	91 p.100	64	H.L:2
" éosino.....		4	
" baso.....		0	
Lympho.....	7 "	31	
Grands lympho.....		2	
Mono	2 "	8	
26 juillet 1961			
mucoprotéines {	ascite.....	0,089	
	sang.....	0,053	

Obs. IV (suite) Données biologiques

Gros 1, 75 cc, Hanger + + + +, Thymol 34

Electrophorèse : albumine 33 % , α 1 : 5% , α 2 7% ,
 β 12 % , γ 43 % .

L'anémie persiste avec 2.240.000 hématies . Des radiographies excluent la possibilité de varices oesophagiennes et d'ulcère . On fait quelques transfusions de sang.

Deux mois après l'ictère a disparu , l'état général est considérablement restauré . Le foie a régressé et ne déborde plus le rebord costal.

On pratique une nouvelle laparoscopie qui montre un aspect différent : la surface est maintenant de couleur et de texture homogène, en grain de fil type Loennek , de couleur ardoise . Il persiste que quelques zones où un fin réseau blanchâtre pourrait correspondre aux taches chamois vues précédemment . Dans l'ensemble le foie est atrophié . Péritoine normal, pas d'ascite ; la vésicule est adhérente à la face inférieure du foie, bien visible .

On pratique alors une ponction - biopsie rendue possible par l'amélioration toute relative du complexe prothrombique (Pr . ag. ORCEL) : " le parenchyme est complètement morcelé par une sclérose annulaire à topographie péri - portale prédominante . Par endroit elle est diffuse et disloque complètement les îlots parenchymateux . Cette sclérose est riche en pseudo - canalicules biliaires ; elle contient quelques éléments inflammatoires subaigus.

Les territoires parenchymateux persistants ne manifestent pas de régénération sensible . Ils présentent quelques gouttelettes stéatosiques dispersées.

La charge glycoyénique est bonne . La recherche du fer est pratiquement négative . "

La malade sort du service le 28 octobre 1961 en bon état général ; tout ictère a disparu . Il n'y a plus ni ascite, ni oedèmes.

Elle revient nous voir le 10 janvier 1962 pour un nouveau bilan :

Bilirubine totale 12 mg
Bilirubine indirecte 6 mg
Cholestérol total 2, 13
Cholestérol estérifié 1, 08 , rapport E/T : 0, 51
Transaminases S.G.O.T. : 14 U. ; S.G.P.T. 5 U.
Phosphatases alcalines 3, 5 U.
Gros 1, 90 cm, Thymol 29 , Ducci + + + +
Electrophorèse : albumine 43 % , α_1 3 %
 α_2 6% , β 7 % , γ 41 % .

Elle se sent bien, son appétit est bon ; elle reprend du poids . Son état est tel qu'elle reprend son travail le 24 janvier 1961

Le 26 janvier 1962 surviennent une épistaxis très abondante et une hémorragie au niveau d'un point de piqûre ancienne de la fesse droite , qui font ré - hospitaliser la malade dans le service .

L'examen montre qu'il n'y a ni ictère , ni ascite . Les urines sont normales ; il n'y a pas de mélanurie . Le foie est de volume normal, non douloureux , la rate n'est pas perçue. Il n'y a pas de pétéchie.

Outre une certaine pâleur, un tremblement des mains et une langue décapillée sur la pointe, le reste de l'examen est négatif.

L'hématocrite est à 34 % . La malade a 3.400.000 hématies et 9.600 leucocytes . La vitesse de sédimentation est à 75 - 105 .

Jours		FEVRIER					
		12	20	21	22	23	24
U R I N E S	Valence	1500	1650	1500	1400	1450	1900
	Na en mEq	97	91	97	90	100	133
	K en mEq	40	33	40	34	25	37
S A N G	Protides en g.	71					71
	en mEq	103					99
	RA en val	54					57
	Na en mEq	140					145
	K en mEq	5					4,6
E C G		normal					

Observation IV

Traitement par les résines .

On note une très discrète hémossidérose ainsi qu'une réticulose kupfferienne diffuse."

Il n'y a plus de stéatose.

Le 23 mars 1962 on fait un dernier bilan biologique :

Bilirubine totale : 14 mg

Bilirubine indirecte : 7 mg

Cholestérol total : 1, 78 g

Cholestérol esterifié : 1, 04 g

Rapport E/T : 0, 58

Transaminases S.G.O.T. : 70 U.

S.G.P.T. : 15 U.

Phosphatases alcalines : 3, 65 U. P.N.P.

Fer sérique : 165 µg %

Gros : 1, 35 cm

Hanger : + + +

Thymol : 42

Protides totaux : 98, 70 gr

Electrophorèse : albumine : 36 %, α₁ : 3 %

α₂ : 2 %, β : 12 %, γ : 47 %.

Le complexe prothrombique étudié montre un déficit de tous les facteurs, particulièrement net en complexe VII.

La malade quitte le service le 16 avril 1962 en parfait état général. Nous l'avons revue le 5 mai 1962 : elle va très bien.

Commentaires sur l'observation IV.

Il s'agit ici d'une malade de 46 ans présentant un syndrome ictéro - ascitique, une hépatomégalie et des importantes perturbations de son complexe prothrombique.

La formule biologique a d'abord été obstructive et c'est en cours d'évolution que les réactions de floculation se sont positivées comme dans nos observations précédentes, en pleine décroissance de l'ictère.

La première ponction - biopsie, pratiquée tardivement en raison des troubles importants du complexe prothrombique, alors que le volume du foie a déjà diminué et que l'ictère décroît, montre encore quelques gouttelettes stéatosiques.

Quatre mois plus tard, la seconde ponction - biopsie montre l'absence totale de stéatose.

Les taches brun - chamois découvertes lors de la première laparoscopie ont également disparues lors de la seconde laparoscopie.

Donc, ici encore, nous avons un ictère obstructif associé à une stéatose hépatique, ictère et stéatose évoluant de façon simultanée.

Nous relevons enfin dans cette observation l'existence de fièvre, d'une leucocytose importante, et la persistance, après la régression de l'ictère, d'une sclérose très diffuse portale et périportale avec éléments inflammatoires subaigus.

0

0

0

0

Les observations sont sans doute plus nombreuses mais il n'est pas toujours possible de faire la ponction - biopsie au début afin de saisir la stéatose avant sa régression du fait de l'altération du complexe prothrombique souvent lente à régresser. De plus, il est parfois psychologiquement difficile de faire accepter à un malade une seconde ponction - biopsie. Un dernier obstacle est la régression rapide de la stéatose par le seul repos et le redressement du régime.

De ces observations on peut conclure que la concordance chronologique d'un ictère par cholestase intra - hépatique et d'une stéatose, ainsi que leur régression mutuelle et parallèle est certaine.

0

0

0

0

Cette association nous paraît devoir être évaluée vis à vis du problème général des stéatoses d'une part, et de celui des ictères des cirrhoses d'autre part.

C H A P I T R E II

: - : - : - : - : - : - : - : - : - : - : - : - :

Les ictères cholestatiques dans la stéatose hépatique .

En 1945, GIRAUD, BERT et CAZAL publient l'observation suivante : "un pharmacien de 29 ans, alcoolique chronique depuis plusieurs années, à la suite d'ingestion massive d'alcool est hospitalisé pour hépatomégalie (connue depuis 4 ans) ictère et pre - délirium .

Le foie est douloureux et mesure 20 cm sur la ligne mamelon - noire . Il existe des troubles psychiques et un tremblement.

La biologie montre une urée à 0, 28 et un index rose Bengale à 66 % . Une première ponction - biopsie montre une dégénérescence graisseuse de presque la moitié des cellules parenchymateuses, une réaction kupfférienne de la sclérose limitée aux espaces portes . La diurèse, d'abord minime (500 cc) passe rapidement à 3.500 cc alors que l'ictère décroît et a complètement régressé le 12^e jour . Un mois après le début de l'hospitalisation le foie ne mesure plus que 12 cm . L'état général est satisfaisant . L'index rose Bengale est alors à 25 % et une seconde ponction - biopsie montre une régression considérable des lésions : quelques cellules sont encore stéatosiques, mais la plupart ont retrouvé un aspect normal.

Le malade sort en bon état général.

Le traitement était composé d'Extrait hépatique, de vitamine B1 et C, et de cortine de synthèse. "

Donc ictère avec gros foie stéatosique, mais nous n'avons pas de notion quand à la nature de l'ictère . Dans le travail de LOISY, PLAUCHU et M. GIRARD (1951) sur la place de la stéatose hépatique dans

l'évolution de la cirrhose alcoolique, il est fait mention d'une forme majeure de stéatose (22 % des cas) avec " ascite, oedème et parfois coma " et négativité des tests de floculation . " Le traitement fait disparaître la stéatose dans un sens inverse, nettoyant d'abord le centre du lobule pour ne débarrasser de graisse les cellules périlobulaires que dans un dernier temps " et cela en 2 à 3 semaines . Mais on ne connaît pas la nature de l'ictère.

Dans la thèse de LOISY 7 des 24 malades étaient ictériques ou subictériques (stéatose avec cirrhose).

R. CACHERA, M. LAMOTTE et S. LAMOTTE - BARILLON dans leur remarquable étude sur les stéatoses hépatiques portant sur 82 observations citent 11 cas avec subictère sur 61 cas sans cirrhose clinique . " Dans 5 cas ce subictère a succédé à des épisodes douloureux de l'hypochondre droit. Deux fois, douleur et subictère se sont associés à une discrète poussée d'oedème ; et le classique syndrome ictéro - ascitique a été observé une fois alors que l'aspect histologique du foie était celui d'une stéatose avec prolifération conjonctive jeune. Les douleurs sont, soit à type de pesanteurs ou de gêne, soit de violents paroxysmes ressemblant à des crises vésiculaires (tel est le cas de notre observation III) avec hépatalgie et irradiations droites ascendantes ou descendantes.

CACHERA et ses collaborateurs ont publié également une observation qui concerne une évolution brusquée vers un ictère grave chez une femme de 40 ans. A l'autopsie, le foie pèse 3, 350 kg, est jaune chamois, de surface lisse, homogène à la coupe . L'infiltration lipidique est d'une intensité et d'une diffusion extraordinaire ; la sclérose est limitée, insulaire, ponctuant les espaces portes . La réplétion lipidique provoque un aplatissement complet des sinus et une stase biliaire avec images de cholostase intra - lobulaire .

KEEFER et FRIES , sur 70 cas de stéatose hépatique , notent 24 cas avec hépatomégalie et ictère et 17 cas avec hépatomégalie , ictère et ascite . Ils signalent également des douleurs et des nausées .

CAROLI et PARAF ont publié l'observation d'une femme de 46 ans qui leur a été adressée dans un état pré - comateux avec ictère, abdomen distendu , foie volumineux descendant presque dans la fosse iliaque droite, circulation collatérale , rate non palpable et hématoque important .

La biologie a montré : cholestérol total 1, 92 g; cholestérol estérifié 0, 64, rapport E/T : 0, 33 ; gros 0, 8 cm, Thyrol 35 , Hanger + + + A l'autopsie gros foie charnois de 4 kg ; rate 480 g .

CONNOR a insisté sur la compression exercée sur les capillaires par les cellules gonflées de graisse " source d'anoxie " pense - t - il. En 1939 il publie une série d'observations dont deux avec ictère et gros foie stéatosique chez des alcooliques chroniques . Dans la première observation il s'agit d'une femme de 47 ans ayant déjà été hospitalisée pour alcoolisme chronique . 3 mois avant la seconde hospitalisation sont apparus des vomissements, une augmentation de volume de son abdomen et un ictère franc. A l'entrée à l'hôpital le foie est très hypertrophié et il existe un syndrome ictéro - ascitique . A l'autopsie le foie pèse 1550 g . L'histologie montre une stéatose très nette mais pas de fibrose inter - lobulaire.

Dans la seconde observation il s'agit d'un homme de 40 ans , entre à l'hôpital pour ictère, nausées et vomissements . Le malade est opéré . A l'intervention les voies biliaires extra - hépatiques sont libres . Le foie est micronodulaire . A la biopsie on trouve une stéatose . Deux ans plus tard, le malade est en bon état général .

Du point de vue biologique CACHERA et ses collaborateurs signalent dans le groupe des stéatoses sans cirrhose clinique, 11 cas où le cholestérol fut élevé - (au dessus de 2, 30 g dont 1 fois à 3, 11 g et une autre fois à 3, 52 g) . Les cholémies étaient élevées dans les cas avec subictère.

En février 1961 , H. BILLARD, H. BERNSTEIN et J. FARRAR ont publié une série d'observations caractérisées par les points communs suivants: alcoolisme patent, ictère, hépatomégalie, tests biologiques de type obstructif avec hypercholestérolémie, augmentation des phosphatases alcalines, et négativité des tests de floculation . Dans les 5 cas publiés la ponction - biopsie montre une stéatose , des signes de cholestase et pratiquement pas de fibrose (sauf dans deux cas) . Un régime et le repos firent disparaître hépatomégalie et ictère alors que la biologie redevenait normale .

CH. DAVIDSON et G.A. PHILLIPS ont rapporté 3 observations de sujets alcooliques chez qui le diagnostic d'obstruction extra - hépatique fut porté . Chez l'un d'eux, une laparotomie révéla une stéatose marquée mais avec de graves lésions cellulaires de nécrose dégénérescence hyaline et fibrose.

Dans la statistique de foies stéatosiques publiée par LEEVY, ZINKEL, WHITE et GNASSI en 1958, sur 102 observations de stéatose pure sans fibrose révélée par ponction - biopsie, 20 cas étaient ictériques dont 2 avec une biologie de type obstructif.

POPPER et SCHAFNER ont établi que dans les stéatoses nutritionnelles sans cirrhose, l'albumine est souvent abaissée, le test de Hanger fréquemment anormal et les phosphatases alcalines élevées dans un tiers des cas. L'altération la plus fréquente est l'augmentation de la rétention de la B.S.P. Ceci rejoint nos propres constatations biologiques .

J.L. GLAN SIRACUSA , R.A. HIRSCH et E.T. BALDRIDGE, en 1961 , publient 5 cas chez qui " la cholestase intra hépatique est la manifestation d'une poussée de stéatose et de nécrose du foie " . Dans 3 cas les voies biliaires extra - hépatiques sont libres ; dans les deux autres cas la stéatose a été prouvée par ponction - biopsie.

Du point de vue expérimental, les constatations sont analogues.

KOCH - WESER , FABER et H. POPPER ont étudié la traduction biologique de stéatoses expérimentales obtenues, avec nécrose associée, par le tétrachlorure de carbone, et sans nécrose par l'éthionine. Dans les cas de stéatose pure (Ethionine) , la rétention de la B.S.P. , la bilirubinémie et les lipides totaux hépatiques augmentèrent parallèlement avec le degré de dégénérescence graisseuse . L'augmentation de la bilirubine suggère " qu'une des causes de l'ictère dans ces cas peut être une interférence mécanique avec le flot biliaire ou sanguin " .

Dans le cas de stéatose avec nécrose (tétrachlorure de carbone) les altérations biologiques furent les mêmes mais moins marquées " probablement parce que la stéatose est alors moins avancée " . Cependant, dans ces cas on observe une augmentation des phosphatases alcalines dans le foie; il est possible que la régénération puisse jouer un rôle .

Des conclusions analogues avaient été faites par POPPER au cours de stéatoses expérimentales chez le rat soumis à des régimes déficients en choline .

ZIEVE a décrit un syndrome particulier caractérisé par les éléments suivants : ictère, anémie hémolytique, cirrhose, et grosse stéatose, hypercholestérolémie, élévation des phosphatases alcalines, caractère normal des tests de floculation . Dans tous les cas de son étude comportant des contrôles existait une anémie hémolytique.

R. FAUVERT, A. LOVERDO, S. NICOLLO et P. BOIVIN qui ont étudié l'hémolyse dans les cirrhoses par la méthode des hématies marquées au chrome 57, ont montré qu'une cirrhose alcoolique sur deux s'accompagne d'une destruction excessive des hématies . Le mécanisme n'en est pas univoque : tare globulaire, anomalie plasmatique ou association de ces deux facteurs , ou encore hypersplénisme . FAUVERT et ses collaborateurs ne pensent pas que l'hémolyse joue un grand rôle dans l'ictère des cirrhotiques, la bilirubine directe étant toujours beaucoup plus élevée que la bilirubine indirecte.

Il n'existe pas de corrélation entre l'hémolyse réelle, c'est à dire la quantité d'hémolyse effectivement détruite par jour et le taux de la bilirubine indirecte . A hémolyse égale, celle - ci est d'ailleurs plus élevée dans les cirrhoses que dans les anémies congénitales ou acquises. Il y a donc toutes les raisons de penser qu'au cours du syndrome de ZIEVE , l'hyperhémolyse ne joue pas de rôle dans la détermination des ictères.

Dans nos observations il existait également une anémie hyperchrome dans les observations I et II . La résistance globulaire était normale . En dehors de l'anémie hémolytique, nos observations sont donc comparables au syndrome de ZIEVE.

C H A P I T R E I I I

: - : - : - : - : - : - : - : - : - : - : - : - :

Les ictères cholestatiques dans les cirrhoses

J. LEBON et R. CLAUDE dans une étude sur les ictères des cirrhotiques, envisagent les ictères révélateurs chez les sujets porteurs d'un gros foie . Ils examinent également ce qu'ils appellent les ictères chroniques dont " l'intensité, la durée, la progressivité évoquent une obstruction biliaire ". Etudiant le syndrome bilogique de ces ictères chroniques, ils remarquent " le reflet de la nature cholestatique de l'ictère " : bilirubinémie élevée, hyperphosphatasémie , taux de cholestérol pouvant s'élever à 3 g . " On comprend écrivent - ils, que l' hésitation soit possible et conduise tôt ou tard à une intervention exploratrice " .

N. FIESSINGER et LAUR écrivaient à propos de ces cas " il existe des thromboses biliaires entre les cellules hépatiques et dans certains ictères en faisant des frottis, on peut observer de véritables caillots de bile, qui moulent les canaux biliaires et déterminent l'obstruction des canalicules " .

N. FIESSINGER et P. BRODIN ont bien montré, dès 1924 , l'importance de l'élément compréssif créé par la stéatose et jouant sur les canalicules intra hépatiques . Dans leur étude ces auteurs distinguent bien le caractère ancien de la cirrhose qui reste fixe, et le caractère récent et régressif de l'ictère et de l'ascite.

En 1961, M. GOLDBERG et CH. THOMPSON, dans une étude sur la transformation graisseuse aigue du foie, ont repris les cas de stéatose survenant brutalement au cours d'une cirrhose et ceux survenant isolément .

Ils décrivent quatre degré de stéatose :

- 0 : pas de vacuoles
- 1 : légères vacuoles
- 2 : vacualisation modérée principalement intra - cellulaire
- 3 : vacualisation marquée intra et extra - cellulaire
- 4 : sévère vacualisat intra et extra cellulaire avec
kystes graisseux.

et 4 degrés de fibrose :

- 0 : p s de fibrose
- 1 : légère fibrose portale
- 2 : fibrose portale modérée et fi , ose septale
- 3 : fibrose portale marquée et fi . ose septale
- 4 : sévère fibrose portale et septale avec distersion
lobulaire.

La combinaison de ces degrés aboutit à la discrémiation entre la " métamorphose graisseuse "(groupe I) ou la " cirrhose graisseuse " (groupe II) .

Dans la moitié de tous les cas, un ictère clinique est présent, plus intense dans le groupe II.

Dans un quart des cas du groupe I cet ictère s'accompagnait d'hépatomégalie indolore.

Il est intéressant de noter que des douleurs de l'hypochondre droit de la région épigastrique furent plus fréquentes dans le groupe I.

La biologie montre :

- une anémie, plus importante dans le groupe II
- une perturbation du rapport sérine / globuline marquée dans le groupe II, absente du groupe I
- les tests de floculation, le temps de prothrombine et l'estérification du cholestérol furent altérés dans le groupe II.
- la B.S.P. fut normale dans le groupe I.

Six des patients (4 du groupe I et 2 du groupe II) montrèrent un syndrome de cholestase intra - hépatique ; la bilirubénémie fut plus haute dans le groupe I . Les transaminases furent modérément élevées.

Il faut noter que cette statistique porte sur des cas graves et que 26 sur 40 malades de la statistique moururent dans un bref délai, dans un tableau de shock - dyspnée - coma hépatique.

Les auteurs concluent que les manifestations les plus importantes de la transformation graisseuse aigue du foie sont l'hépatomégalie, l'ictère les douleurs abdominales, le shock et la dyspnée, l'hépatomégalie étant due principalement à l'accumulation massive de graisse dans le foie, et l'ictère du à une cholestase intra - hépatique.

En 1961 GORDON, BECKETT et K.R. HILL dans une étude sur l'hépatite alcoolique aigue, rapportent 7 cas s'accompagnant tous d'ictère . La clinique et la biologie de ces 7 cas résumées dans les tableaux, l'histologie montre dans presque tous les cas une sclérose jeune à point de départ portal, une stéatose constante et dans 4 cas des lésions de dégénérescence cellulaire et de nécrose et une inflammation aigue avec hyperplasie canaliculaire, stase biliaire, sans présence de corps de Mallory.

CAS	I	2	3	4	5	6	7	I	2	3	4	5	6	7	CAS
débord d. foie en cms	4	8	7	6	8	12	6	38	48	39	40	45	49	55	âge, sexe
débord de la rate en cms.	0	2	0	0	0	2	0	F	M	M	M	M	M	F	
Liver palm	-	-	-	-	-	+	+	2I	4	14	5	14	28	17	durée de la maladie avant l'hospitalisat.
ascite	+	-	-	+	-	+	-	2 ans	10 j	14 j	1 an	2 ans	28 J	35 j	durée de l'anorexie
Oedème	-	-	-	-	+	+	-	2	12	2	1	5	10	20	durée de l'into- xication en années
Bilirubine totale	42	20	190	100	80	220	85								
Serum albumine	22	37	26	27	24	31	34	+	-	+	+	-	+	+	douleurs abdominales
Prothrombine p 100			41	43	60	72	60								
Transaminases SGOT				96	135	20	168	14	21	35	28	21	28	14	nombre de jours fébriles
Phosphatases alcalines	26	29.5	25	20	27	17	39								
Leucocytoses			12,000	8,500	14,500	8,800	8,500								
				encephal. porto-cave	confusion		confusion	+	+	+	+	-	+	+	nausées et vomissements
Neurologie	DT	DT	DT					13	21	112	68	50	28	36	jours d'hospi- talisation

biologie

clinique

Tableau résumant les observations de
GORDON, BECKETT, LIVINGSTONE & HILL

Les Cas 2 & 6 ont été fait sortants à
leur demande

0

0

0

0

Deux problèmes vont être maintenant étudiés :

Celui de la pathogénie de l'ictère et celui des conséquences de la régression de la stéatose.

C H A P I T R E I V

: - : - : - : - : - : - : - : - : - : - : - : - :

;

Pathogénie de l'ictère

Le fait dominant de nos observations est la simultanéité et la régression de l'ictère et de la stéatose.

La liberté des voies biliaires extra - hépatiques ne peut être mise en doute : des examens radiographiques l'ont montrée dans l'observation III, la laparoscopie dans l'observation IV n'a pas montré de grosse vésicule . Enfin l'hypothèse d'une pancréatite chronique doit être écartée , nos malades n'en ayant aucune manifestation après la régression de l'ictère et de la stéatose.

L'ictère ne saurait être expliqué par les altérations cellulaires qui sont minimales, sans dislocation trabéculaire . La charge glyco-génique est toujours restée bonne, fait déjà signalé par CACHERA . Jamais nous n'avons trouvé de lésions de nécrose cellulaire telles celles décrites par POPPER, SZANTO et ALIAS . Les légers aspects de clarification observés pendant l'ictère sur les hépatocytes non surchargés de graisse demeurent inchangés après la disparition de la stéatose.

Ces lésions cellulaires avaient déjà été signalées par tous les auteurs : CACHERA, LAMOTTE et S. LAMOTTE - BARIILLON, distinguent plusieurs variantes du cytoplasme dans des zones voisines de l'infiltration graisseuse : léger oedème cellulaire, légère clarification, état vacuolaire . Ils soulignent la discrétion de ces lésions, l'absence d'altération des noyaux et la possibilité de trouver ces lésions en dehors de toute stéatose.

Guy ALBOT considère la clarification du cytoplasme comme la preuve d'une hépatite sous jacente à la stéatose et la précédant . " L'hépatite cytolitique " serait la lésion initiale dont une forme plus évoluée serait " l'hépatite stéatosique " . Mais aucun ictère n'a été signalé dans les observations de Guy ALBOT.

Pour CONNOR , la compression des éléments vasculaires lobulaires par les hépatocytes gonflés de graisse crée ces lésions cellulaires qui seraient d'origine ischémique, et qui seraient la cause des troubles des explorations fonctionnelles (abaissement de la sérum - albumine et altération du complexe prothrombique dans nos observations) .

Soulignons l'intérêt de ce facteur compressif que nous retrouvons comme l'une des explications de nos ictères.

Les arguments en faveur de l'origine cholostatique de l'ictère sont en effet solides . L'un des plus importants est l'association des éléments biologiques qui forment le syndrome cholostatique intra - hépatique de A.VARAY et M. MASSON ou du syndrome excréto - biliaire de R. FAUVERT.

Elévation du cholestérol total

des mucoprotéïnes

des α_2 globulines

des phosphatases alcalines

de la bilirubine directe

et la négativité des tests de floculation.

Dans ce mécanisme cholostatique pur de l'ictère, l'obstruction s'exerce au niveau du dispositif canaliculaire et relève de la compression exercée par les hépatocytes gonflés de graisse ou par les pseudo - kystes stéatosiques . La stéatose disparue, l'obstacle se lève et l'ictère disparaît. A cet égard , une observation de CACHERA et de ses collaborateurs est particulièrement démonstrative : il s'agit d'une femme de 40 ans dont l'histoire clinique s'est terminée par un ictère grave . A l'autopsie le foie pèse 3.350g, est jaune chamois; homogène à la coupe ; l'étude histologique montre dans les parties périphériques du lobule, au voisinage de l'espace porte, une obstruction des canalicules par des bouchons bilieux importants et nombreux . Cette obstruction

mécanique joue sans doute un rôle important dans la genèse de l'ictère . C'est là un exemple typique de la " microcholothrombose " étudiée par N. H. ASHGAR . et A. LAUR, par WATSON et HOFFBAUER et par Hans POPPER.

Ce mécanisme du cholostase intra-hépatique s'exerçant au niveau du cholangiole peut être organique, par compression directe, ou fonctionnel, par augmentation de la perméabilité canaliculaire, et être ou non associé à une augmentation du nombre des canalicules intra ou périlobulaires néoformées à partir de cellules hépatiques . La microscopie électronique et l'histobiochimie ont apporté, aux yeux de POPPER, une confirmation à cette théorie fonctionnelle canaliculaire de la cholostase intrahépatique la membrane des canalicules voyant le nombre de microvillosités considérablement augmenté . Un effet de membrane " secondaire " à la compression pourrait s'associer à une augmentation de la pression intraductulaire .

A un degré de plus, certains processus inflammatoires peuvent jouer un rôle et s'ajouter à la compression purement mécanique due à la stéatose . En autres termes, les ictères stéatosiques peuvent être également d'origine cholangiolitique . On sait quelle place occupe dans la classification des ictères cette forme cholangiolitique(A. VARAY) .

CACHERA et ses collaborateurs signalent dans leur mécanisme ce phénomène inflammatoire souvent accompagné de fièvre et d'hyperleucocytose.

DAVIS et CULPEPPER ont pu par ponction - biopsie successives évaluer la densité des infiltrats péri-lobulaires.

Dans l'observation I, pendant l'existence de l'ictère un état subfébrile avec leucocytose s'était élevé jusqu'à 14.000. La sclérose était parsemée d'infiltrats inflammatoires subaigus lors de la première ponction biopsie, disparus lors de la seconde . Dans l'observation IV, leucocytes à 17.000

Cet élément inflammatoire et peut - être infectieux ressort des études de CHABROL sur l'action des antibiotiques , de LEVRAT sur la fréquence de l'augmentation de la vitesse de sédimentation et de CACHIN et CAROLI sur la surinfection fréquente des états cirrhotiques.

On peut se demander si dans nos observations cet élément inflammatoire ne pourrait à lui seul suffire à provoquer l'ictère obstructif cholostatique par cholangiocolite . Cependant, dans l'observation 1 , aucun traitement anti - inflammatoire ne fut prescrit et la seconde ponction - biopsie faite après la disparition de l'ictère montre la persistance d'éléments inflammatoires subaigus . De même dans l'observation II.

C H A P I T R E V

: - : - : - : - : - : - : - : - : - : - : - : - :

Conséquences de la régression stéatosique

Quels sont les éléments susceptibles d'expliquer la place de l'ictère cholestatique dans le syndrome ?

CACHERA et ses collaborateurs ont fait une étude minutieuse de la régression de la stéatose . Sur 13 cas de leur statistique portant sur 46 malades, la régression fut constatée par ponction - biopsie . Les délais furent variables : 3 mois et 3 mois et demi dans 2 cas ; dans 5 autres cas 1 à 3 mois ; deux fois il s'agit d'une stéatose modérée, deux fois d'une infiltration importante, une fois enfin d'un dépôt dense et profus . Dans certains cas la disparition de la stéatose hépatique s'accompagne de signes histologiques de réparation du parenchyme et d'hyperplasie avec amélioration de la formule biologique . FRANKLIN, SALK, STEIGMAN et POPPER signalent des cas identiques.

Dans d'autres cas, la régression de la stéatose s'accompagne d'une aggravation clinique et histologique ; la fibrose résiduelle ou contemporaine montre des signes d'évolutivité (comme dans notre observation IV).

Bien entendu les rechutes stéatosiques sont également possibles si les malades reprennent leurs habitudes d'intempérance, comme c'est souvent le cas.

L'étude de la sclérose a également été faite par CACHERA et ses collaborateurs.

Certains foies stéatosiques présentant de petits nodules de cellules rondes et de quelques polynucléaires siégeant autour des veines peuvent régresser sans aucune sclérose.

Dans d'autres cas on peut observer tous les types et tous les degrés de sclérose : simple épaissement de la réticuline, îlots de collagène périportaux ou biveineux, travers unissant des blocs et tendant à la formation d'une sclérose annulaire . Cette sclérose peut être fixée ou au contraire évolutive .

Tout le problème consiste à savoir si cette sclérose est due à la stéatose ou est indépendante d'elle . Nous avons rappelé plus haut la conception de Guy ALBOT d'une hépatite cytolytique préalable susceptible d'évolution subaigüe vers un stade d'hépatite stéatosique, puis cirrhotique stéatotique, puis enfin cirrhotique .

Dans nos observations I, II et IV, la sclérose existait au moment de la stéatose et persistait après elle . Cliniquement, les malades furent très améliorés et considérés comme relativement guéris . Le passage à la positivité des tests de floculation après disparition de l'ictère ne nous paraît pas un test d'évolutivité mésenchymateuse et nous nous sommes expliqués à son propos . Un autre argument est l'amélioration relative du profil électrophorétique .

Dans d'autres cas, la fibrose, après disparition de la stéatose, peut reprendre un potentiel évolutif et évoluer vers la cirrhose .

On sait que HIMMSWORTH et GLYNN ont soutenu le rôle protecteur de la stéatose vis à vis de la fibrose , celle - ci ne pouvant pas envahir une cellule bourrée de graisse alors qu'elle détruit et remplace une cellule dégénérée . LOUET et PAUCHU et M. GIRARD ont également relevé dans certains cas de stéatose disparue sous l'influence du traitement , une aggravation de l'aspect histologique : clarification cellulaire, image de caryolyse . Dans nos observations la sclérose, tant contemporaine que persistante après la stéatose, était particulièrement diffuse, morcelante, d'aspect très inflammatoire . Elle rappelle les constatations faites par CACHERA et DARNIS dans leur étude anatomique des

stades initiaux des cirrhoses alcooliques . Cette réaction conjonctivale faite d'infiltrats inflammatoires subaigus, à point de départ périportel, leur paraissait marquer essentiellement la poussée évolutive des cirrhoses . Elle diffère de l'afflux cellulaire provoqué par les nécroses parenchymateuses.

Par contre, nos propres constatations, comme celles de CACHERA et DARNIS , diffèrent de celles de POPPER, SZANTO et ALIAS vis à vis de la formation des septa fibreux de foies passant de la stéatose à la cirrhose. Ces cas concernaient des stéatoses accompagnées de graves lésions cellulaires avec nécrose . Ces auteurs considèrent les septa fibreux centro - lobulaires comme secondaires à la stéatose, alors que toutes les autres localisations relèveraient de la nécrose ou de facteurs surajoutés, notamment les infections non spécifiques . TERRY, POPPER, STEIGMAN et SZANTO ont insisté sur la fragilité du foie stéatosique aux infections , et particulièrement aux infections respiratoires.

O

O O

O

Dans l'histogénèse des cas étudiés, un enchaînement logique pourrait donc être le suivant : apparition d'une stéatose , retentissement mécanique par compression cholangiolaire (ictère cholestatique) ou sinusoi'dale et vasculaire (anoxie cellulaire et ascite) . Ces mêmes processus peuvent fragiliser le foie vis à vis des facteurs infectieux ou inflammatoires avec des effets seconds :

- canaliculaires : ictère cholangiolitique

- mésenchymateux : développement d'une sclérose morcelante à point de départ périportel et diffusant vers l'intérieur du lobule .

La filiation stéatose - fibrose n'apparaît donc pas comme directe, mais comme indirecte, avec, peut - être, comme liens les réactions mésenchymateuses secondaires aux effets de la stéatose.

Cette indépendance de la stéatose envers la fibrose confirme donc l'opinion de Guy ALBOT, J. HERMAN et M. CORTEVILLE et M. CORTEVILLE et G. DOMINICI qui pensent que la stéatose n'est pas une condition suffisante au développement d'une cirrhose.

l'ictère obstructif , de l'hépatomégalie et de la stéatose lors de ponction - biopsies itératives . Dans l'observation I, deux gammagraphies ont illustré la diminution rapide du volume du foie.

4° - La formule biologique de ces ictères est typiquement obstructive :

- * élévation du cholestérol total et des composantes lipi - -
diques
- * de la bilirubine totale
- * des mucoprotéïnes et des alpha 2 globulines
- * des phosphatases alcalines
- * élévation modérée des transaminases
- * négativité des tests de floculation.

Cette formule de cholostase intra - hépatique disparaît avec la régression de l'ictère.

S'il s'agit d'une cirrhose sous - jacente, cette formule cholostatique intra - hépatique ou excréto - biliaire coiffe le syndrome inflammatoire et le syndrome hépato - prive, ou le modifie (négativation des tests de floculation) . Après la disparition de l'ictère, la formule reprend un type cirrhotique et les tests de floculation se positivent.

Dans deux de nos observations (I et III) la clearance de la B.S.P. fut fortement abaissée, comme on la trouve dans les ictères par obstruction biliaire, avec retour à la normale après la disparition de l'ictère . La cléarance de l'or 198 fut peu modifiée.

5° - Les progrès des méthodes biologiques d'explorations fonctionnelles du foie et l'étude des corrélations anatomo - biologique permettent de penser qu'un très grand nombre des ictères des cirrhotiques sont :

- soit d'origine cholostatique et dus à la compression du dispositif canaliculaire par les hépatocytes en surcharge stéatosique ou les pseudo - kystes graisseux.
- soit d'origine cholangiolitique, les infiltrats inflammatoires subaigus étant fréquemment observés dans ces cas dans les régions périportales.

Quand la stéatose disparaît ou s'atténue, l'ictère disparaît . Ce mécanisme compressif canaliculaire avait déjà été invoqué en 1924 par N. FIESSINGER et P. BRODIN dans leur description du syndrome ictéro - ascitique et par N. FIESSINGER dans son étude sur les cholestromboses microscopiques.

Il est également probable que certaines perturbations fonctionnelles observées dans les cirrhoses, telles que l'hyperbilirubinémie, l'élévation des phosphatases alcalines, certaines élévations para - doxales du cholestérol total, l'augmentation modérée des transaminases, celle inhabituelle des mucoprotéines théoriquement basses dans les cirrhoses pures, relèvent d'un mécanisme cholostatique.

La théorie uniciste du rôle des hépatites virales dans la genèse des ictères des cirrhoses trouve devant la connaissance du syndrome régressif ictère cholostatique - stéatose, une récusation au moins partielle.

6° - Les stéatoses pures expérimentales peuvent s'accompagner d'un ictère cholostatique.

7° - La survenue d'un ictère obstructif biologiquement prouvé, même douloureux et variable, chez un malade porteur d'une hépatomégalie chronologiquement disproportionnée, eu égard à la durée de cet ictère, doit faire penser à la possibilité d'une stéatose ictérique du foie et faire pratiquer une ponction - biopsie, toutes précautions étant prises vis à vis des éléments du complexe prothrombique.

8° - Le syndrome stéatose - ictère obstructif, souligné par A. VARAY et ses collaborateurs, fournit un exemple supplémentaire de l'importance du mécanisme de cholostase intra - hépatique dans la genèse des ictères hépatiques.

Il apporte la preuve de l'importance des méthodes biologiques, en dépit de l'intrication possible et du retentissement mutuel des données de l'exploration fonctionnelle du foie. Il montre aussi que la stéatose hépatique n'est pas toujours aussi pauci - symptomatique qu'on a tendance à l'admettre.

9° - L'étude de la régression stéatosique, parfois suivie d'une poussée évolutive de fibrose, fournit des arguments en faveur de la non - dépendance directe de la fibrose à la stéatose. L'enchaînement stéatose - compression sur le dispositif ductulaire (ictère) ou sur les éléments vasculaires (ascite) est un exemple du retentissement direct. Un retentissement indirect peut s'exercer sur les mêmes éléments par l'intermédiaire d'infiltrats inflammatoires périportaux survenant sur un foie fragilisé expliquant le caractère diffus, morcelant et évolutif de la sclérose.

Sans méconnaître le rôle d'une hépatite alcoolique préalable, ce relais périportal des effets directs et indirects de la stéatose nous paraît devoir être pris en considération dans l'histogénèse du foie alcoolique.

: - + : + : - : - + : - + : + : - + : - :

BIBLIOGRAPHIE

- ADDISON (T) - Fatty degeneration of the liver . Guy's Hosp. Rep, I, 1836. 476,
- ALBOT (G.), DUPUY, (R), HERMAN (J.) et CORTEVILLE (M.) - Le syndrome histo-biologique des hépatites alcooliques chroniques (stéatose anatomique isolés, hépatite cirrhogène stéatosique et hépatite cirrhogène cytolytique). Des hépatites stéatosiques à la cirrhose : étude critique du rôle de la stéatose dans la genèse de la cirrhose : modalités évolutives propres aux hépatites cirrhogènes stéatisiques alcooliques. Des hépatites cytolytiques à la cirrhose. Modalités évolutives propres aux hépatites cirrhogènes cytolytiques alcooliques . Sem. hôp Paris, n°40, 22 juin 1954.
- ALBOT (G.), DUPUY (R) SCHLUMBERGER (C) et NEZELOF (C) - L'instantané hépatique dans les différentes circonstances de la pratique hépatologique. Sem. hôp. Paris 26, n° 46, 1950, 2222 -2242.
- ALBOT (G), et HERMAN (J) - Evolution générale des hépatites cirrhogènes alcooliques. Manifestations et possibilités thérapeutiques de leurs étapes successives: la précirrhose, la cirrhose résiduelle, la cirrhose au début, la cirrhose décompensée. Sem. Hôp., Paris n° 40, 22 juin 1954
- ALBOT (G) HERMAN (J) et CORTEVILLE (M) - Essai clinique biologique et histologique sur l'évolution de la stéatose à la cirrhose alcoolique du foie. Presse Med. 22 avril 1953, 589 -593.
- ALBOT (G) HERMAN (J) et FAYE (cl.M). RUFFINC (J) et RAIMBAULT (S) - Le gros foie des alcooliques. Arch. Mal. App. Dig. 45, n°6 juin 1956.
- ALBOT (G) et THIBAULT. - Les poussées d'hépatite parenchymateuse au cours de l'évolution des cirrroses alcooliques du foie. Presse Med. n°46, 1932
- ALBRINK (M.J) et KLATSKIN (G) - Lactescence of serum following episodes of acute alcoholism and its probable relationship to acute pancreatitis. Am.J. Med., 23, 1957, 26
- ALLES (P.A) CARR (M.H.) et KLOTZ (A.P.) - Decreased red blood cell-survival time in patients with portal cirrroses . J.A.M.A. 164, 1957, 955 .
- BAILLARD (H), BERNSTEIN (H) et FARRAR (J.T) (New York) - Fatty liver preshling as obstructive jaundice , 30 n° 2 février 1961, 196 - 201.
- BAZY (M) -Alcoolisme chronique. Hépatite conjonctive diffuse aiguë. Dégénérescence graisseuse des cellules du foie. Bull. Soc. Anat. (Paris) 3, 1878, 570.
- BENHAMOU (J.P.) HARTMANN (J) et FAUVERT (R) - Le coma hépatique transitoire. Etude biologique et thérapeutique. Presse Med. n° 73, 5 novembre 1955, 1495
- BILLING (B.H.) CONLIN (H.J), HEIN (D.E), et SCHIFF (L) - The value of needle biopsy in the clinical estimation of liver lipids in man . J. clin. invest. 32, 1954, 214.
- BOLES (R.E) et CLARK (J.H) - The role of alcohol in cirrhosis of the liver . J.A. MA. 107, 1936, 1200
- BUCK (R.E) - Observations on alcoholic fatty liver . The use of interval needle biopsy and liver function tests . J. lab. clin. med. 33, 1948, 555.
- CACHERA (R) et DARNIS (F) - Etude anatomique des stades initiaux des cirrroses alcooliques . Rev. int. hépatol , n° 6; décembre 1951, 11 .
- CACHERA (R) et LANOTTE (H), - Steatose hépatique massive d'évolution prolongée chez un alcoolique . Arch. Mal. App. Dig., 38, n° 9-10, septembre octobre 1949

- CACHERA (R.) LAMOTTE (M.) & LAMOTTE-BARRILLON (S.) - confrontations anatomo-cliniques et biologiques concernant le foie dans l'alcoolisme chronique. Bull. Ass. Et. Physio-Path. du foie & Nutrition N° 13, 1950 20-35
- CACHERA (R.) LAMOTTE (M.) & LAMOTTE-BARRILLON (S.) - confrontations biologiques et histologiques des stéatoses du foie chez les alcooliques. Sem. Hôp. Paris, N° 66, 6 septembre 1950, 3497
- CACHERA (R.) LAMOTTE (M.) & LAMOTTE-BARRILLON (S.) - notions physiopathologiques sur les stéatoses alcooliques du foie - Sem. Hôp. Paris, N° 66, 6 septembre 1950.
- CACHERA (R.) LAMOTTE (M.) & LAMOTTE-BARRILLON (S.) - l'évolution des stéatoses alcooliques du foie contrôlées par ponctions-biopsies. Sem. Hôp. Paris, N° 66, 6 septembre 1950.
- CACHERA (R.) & PIGUET (B.) - les manifestations hépato-vésiculaires au cours de l'ictère hémolytique congénital. Arch. Mal. App. Dig. 38, Nos 1 - 2, 1949, 5-33
- CACHIN (M.) - le syndrome ictéro-ascitique avec colibacillose - Rev. Med. Chir. Mal. Foie
- CACHIN (M.) - le syndrome ictero-ascitique des cirrhoses alcooliques. Sem. Hôp. Paris - 20 Mai 1957
- CAROLI (J.) - les ictères par rétention - Masson 1957
- CAROLI (J.) DEBRAY (Ch.) FAUVERT (R.) HEPPE (J.) LAFITTE (A.) & V
Confrontations thérapeutiques - Presse Med. 64, N° 31, 1956, 727
- CAROLI (J.) PARAF (A.) & TEVE (J.) Etude histopathologique de la rétention biliaire. Sem. Hôp. Paris, 26, N° 17, 1950, 743-759
- CATTAN (R.) DAUSSET (J.) & PARIENTE (P.) - existe-il des cirrhoses d'origine sanguine - Presse Med. 59, N° 73, 1951, 1513-1515
- CAZAL (P.) - Histopathologie du foie - Masson 1955
- CAZAL (P.) & MIRCUZE (J.) - histopathologie du foie alcoolique XXXIIe Congrès de médecine Cirrhose alcoolique et nutritionnelle (Lausanne) 1959, I vol. Masson Edit. Paris, II7-II8
- CHABROL (E.) - les virus ictérogènes de rencontre. Presse Med. 54, N° 44, 1946, 601-602
- CHABROL (E.) - les pancréatites dans les affections du foie - Thèse Paris 1910
- CHABROL (E.) - Les ictères des cirrhotiques - Pathologie du foie et des voies biliaires, Masson 1941 - I03-II2
- CHABROL (E.) - la part du foie dans les ictères d'origine hémolytique. Sem. Hôp. Paris, 25, N° 83, 1949, 3462-3468

- CHABROL (E.) & FALLOT (P.) - L'ictère épidémique peut-il engendrer la maladie de Hanot ? Sem. Hôp. Paris, 24, N° 38, 1948, 1227-1235
- CHALMERS (T.C.) MURPHY (T.L.) & TAFAT (E.B.) - incidence, character and course of liver disease in chronic alcoholics as determined by needle biopsy. J. Clin. Invest. 27, 1948, 528
- CHU (W.Y.) & SHAY (H.) - Aldactone in ascites of cirrhosis. Am. Ass. for the study of liver diseases (Chicago, Ill, 3 novembre 1960), in Gastroenterology, 40, N° 4, avril 1961, 563
- CONNOR (Ch.) Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. Am. J. Path. 14, 1950, 347
- CONNOR (Ch.) The etiology and pathogenesis of alcoholic cirrhosis of the liver. J.A.M.A., 12, 1939, 387
- DANOWSKI (F.S.) PETERS (J.P.) RATHBUN (J.C.) QUASHNOCK (J.H.) & GREENMAN (L.) - J. Clin. Invest. 28, 1939, 1
- DARNIS (F.) La ponction-biopsie du foie dans le diagnostic des ictères. Vie. Med. Mars 1936, 287-290
- DAVIDSON (C.S.) & PHILIPS (G.B.) - Acute hepatic insufficiency in the chronic alcoholic and pathological study - Arch. Int. Med. 94, 1954, 585
- DANIS (W.D.) & CULPEPPER (J.W.S.) - cirrhosis of the liver associated with alcoholism : report of acute exacerbation with serial liver biopsies. Ann. Int. Med. 29, 1948, 942
- DECOURT (J.) - le coma hépatique. Rev. Lyonn. Med. février 1955
- DUCCI (H.) In hepatitis frontiers ed. F.W. Hartmann G.A. La Grippe, J.G. MATHER & J. BAFFON, Henry FORD, International Symposium p 585, Churchill London 1957
- DURLACHER (S.H.) MEIER (J.R.) FISHER (R.) et LIVINT (W.V.J.) - sudden death due to pulmonary fat embolism in persons with alcoholic fatty liver, Am. J. Path. 30, 1953, 633
- FERPET (P.) - physiopathologie de la rétention biliaire. Vie med. Paris, 1956, 287-290
- FIESINGER (N.) - les ictères chroniques au cours des cirrhoses annulaires et diffuses. Syndromes et maladies. Masson 1942, 38-55
- FIESINGER (N.) - les ictères dans les cirrhoses. Conférence faite à la Clinique Propédeutique, Hôpital Broussais, Journal des Praticiens, 23 Juin 1934
- FIESINGER (N.) - l'exploration fonctionnelle des cirrhoses. Clinique et investigations - Masson 1946, 221-250
- FIESINGER (N) -et ALBAUX -FERNET (M) - Les cirrhoses . in traité de Médecine 8, 151-408.

- FEISSINGER(N), ALBOT (G) et THIEBAULT (F) - Les poussées d'hépatite parenchymateuse au cours de l'évolution des cirrhoses alcooliques du foie. Presse Méd., n°46 1932, 901.
- FEISSINGER (N), BRODIN (P) - Le syndrome ictéro-ascilique des hépatites scléreuses. Presse Med., n° 12, 9 février 1924, 121-123.
- FLEMING (R.G) et SNELI (A.M) - Portal cirrhosis with ascites : an analusis of 200 cases with spécial reference to prognosis and freatment. Am J; Dig. Dis 9 1942, 115
- FRANKLIN (M) SALK (M.R) STEIGMANN (F) et POPPER (H) Clinical fuctionnal and pathologie responses of fatty métamorphosis of Ruman liver to lipotropic therapy. Am.J. Clin. Path. 18, 1948, 273.
- GILBERT (A) et SURMONT - La stéatose hépatique . Etude physiologique et pathologique. Paris Medical, n° 11, 1919, 213.
- GILBERT (A) et LERERROULET (P) La stéatose hépatique dans les alcoolismes. Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 13 juin 1902, 577 -585
- GILMAN (J) et GILLMAN (Ph.) Structure of the liver in pellagra. Arc. of path., 20 1943, 239
- GIRAUD (G), BERT (J.M) et CAZAL (P) Dégenerescence graisseuse subaigue du foie par intoxication éthylique massive? Evolution regressive suivie par ponctions-biopsies. Revue du Foie, 4, n° 194, juillet -Aout 1945, 4.
- GIRAUD (G) et CAZAL (P) -Cirrhoses biliaires et maladie de Hanot . sem. hôp. Paris 23, n° 40, 1947, 2407 - 2417.
- GLANSIRECUSA (J.L) HERSCH (R.A) et BALDRIDGE (L) - Annual Meeting of the American in gastroenterological Association (Chicago mai 1961)Gastroenterology 40, n° 5 mai 1961, 676.
- GOLDBERG (M) et THOMPSON (Ch) - Acute fatty métamorphosis of the liver . Ann.of int med. 55, n° 3 septembre 1961
- GOODALE (W.T) et KINNEY (T.D) -Ann. int. med. 31, 1948, 1118
- GORDON (J.L.) et GOLDNER (F) - AM.J. Med. n° 23, 1957, 543
- GORDON (A) et BRECKETT (B.M) LIVINGSTONE (A.V) HUL (K.R) Acute alcoholic hepatitis Brit .Med. J. 28 octobre 1961
- GRAHAM (R.L) - Sudden death in young adults in association with fatty liver . Bull. Johns Hopkins hosp. 74, 1944, 16
- GROSSMAN (M.L) et IVY (A.C) - the prevention of fatty liver -Gastroentérology 4, 1955, 513.
- HALL (E.M.) OLSON (A.Y) et DAVID (F.E.) - Portal Cirrhosis clinical and pathologic review of 782 cas from 16, 600 necropsies . Am. J. Path. 29, 1953, 993.

- HAMBURGER (J.) & MATHE (G.) - physiologie normale et pathologique du métabolisme de l'eau - Flammarion, 1952, 319
- HAMBURGER (J.) MATHE (G.) CROSNIER (J) COURNOT (L.) & DUHAMEL (J.) - Sem Hôp. Paris, N° 36, 1950, 3929
- HANDLER (P.H.) & DUBLIN (L.M.) - the significance of fatty infiltration in the development of hepatic cirrroses dus to choline deficiency. J. Nutr. 31, 1946, 141
- HARTROFT (W.S.) - the sequence of pathologic events in the development of experimental fatty liver and cirrhosis. Ann. N.Y. Acad. Sci, 57, 1954, 633
- HARTROFT (W.S.) & RIBOUT (J.H.) - pathogenesis of the cirrhosis produced by cholin deficiency : escape of lipid and vascular systems. Am. J. Path. 27, 1951, 951.
- HIGGINS (G.) LEWIN W.) O'Brien (J.R.P.) & TAYLOR (W.H.) - Lancet I, 1951, 1295
- HIMSWORTH (H.P.) - lectures on the liver and its diseases. Backwell Sci. Publ. Oxford
- HOLT (F.J.) & KORST (D.R.) - transient hemolytic anemia associated with liver disease. Univ. of Michigan, M. Bull. 25, 1959, 79
- IVERSEN (P;) & HAUSBOG (H.) - Acta Med. Scand. 57, 1922, 95
- JABY (H.) - 1959, Thèse, Etude comparée de la bilirubinémie et de la pression portale chez le cirrhotique.
- JANDI (J.H.) - the anemia of liver disease : observations on its mechanism. J. Clin. Invest. 34, 1955, 390.
- JANDI (J.H.) BREENBERG (H.S.) YONEMOTO (B.H.) & CASTLE (W.B.) - Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias. J. Clin. Invest. 35, 1956, 842
- JONES (P.N.) WEINSTEIN (M.I.) ETTINGER (B.H.) & CARPS (R.B.) - decreased red cell survival associated with liver disease. Arch. Int. Med. 95, 1955, 93
- JUSTIN-BESANCON (L.) LAMOTTE-BARRILLO (S.) & BARBIER (P.) - essai de confrontations cliniques biologiques et histologiques dans quelques maladies du foie. Sem. Hôp. Paris, 26, N° 41, 1951, 1941-1961.
- KEEFER (C.S.) & FRIES (E.D.) - the fatty liver : its diagnosis and clinical course. Trans. Ass. Am. Physicians, 57, 1942, 283.
- KERPEL-FRONIUS (E.) Exper. Med. 65, 1952, 235

- KIMBALI (S.) CHAPLIE (W.H. C.) & SANNS (S.) - jaundice in relation to cirrhosis of the liver - J.A.M.A. 134, 1947, 662
- KLASBIN (G.) & YESNER (R.) - J. Clin. Invest. 28, 723
- KOCH-WESER, FERRER (E.) & POPPER (H.) - fatty liver with and without necrosis. Arch. Path. 51, mai 1951, 498
- KOCH-WESER (D.) de La HUELGA (J.) & POPPER (H.) - effect of cholin supplements on fatty metamorphosis and liver cell damage in choline and protein deficiency. Nutr. 49, N°3, mars 1953, 443-451
- Mac LEAN (D.L.) & BEST (C.H.) - choline and liver fat. Brit. J. Exp. Path, 5, 1934, 193
- LEBON (J.) & CLAUDE - les ictères des cirrhotiques. Sem. Hôp. Paris, 26, 1958, 1915-1958.
- LEBON (J.) - l'exploration hépatique par les méthodes paracliniques. Algérie Med. 59, N°9
- LEEVEY (C.M.) FINEBERG (J.C.) WRITE (T.J.) & GRACSI (A.M.) - hyperglycemia and glycosuria in the chronic alcoholic with hepatic insufficiency : clinical observations in 10 patients. Am. J. Med. Sci, 23, 1952, 88.
- LEEVEY (C.M.) ZINKE (N.) BAPBER (J.) & CHEY (W.Y.) - observations on the influence of medical therapy on portal hypertension in hepatic cirrhosis. Ann. Int. Med. 49, 1958, 837.
- LEEVEY (C.M.) ZINER (H.R.) WHITE (T.J.) & GNASSI (A.M.) - Clinical observations on the fatty liver. Arch. Int. Med. 92, 1953, 527
- LOISY (C.) - la stéatose alcoolique du foie. Etude histo-clinique et nosologique Thèse Lyon, 1951
- LOISY (C.) PLAUCHU (M.) GIRARD (M.) - La place de la stéatose hépatique dans l'évolution de la cirrhose alcoolique. Rev. Int. Hepatol. 2, N°4, 1952, 631.
- LUBETZKI (J.) - les cirrhoses cholostatiques. Presse Med. 63, N° 50, 1955, 1053-1 54
- LUETSCHER (J.A.) et BLACKMAN (S.S.) - Ann. Int. Med. 18, 1943, 741
- LYNCE (M.J.) RAPHAEL (S.S. & DIXON (T.P.) - fat embolism in chronic alcoholism, Arch. Path. 67, 1959, 68
- MALLORY (F.B.) - cirrhosis of the liver : five different types of lesions from which it may arise. Bull. John Hopkins Hosp. 22, 1911, 69

- MARTIN (E.F)et KLEPPING (Cl;)- Le foie alcoolique I vol. Masson éditeur,PARIS 1960.
- MARTIN (J) - Recherches expérimentales sur l'histogenèse des stades initiaux de la cirrhose hépatique . Ann. Med., n° 21, 1927.
- MARTIN (J) MALLET-GUY (P) FEROLDI (J) et ECHIOLTA (L) - Contribution à l'étude histo-pathologique des ictères par hépatite. J. Med.,Lyon, 32 n° 747 1951, 130-153, et 33, 1951, 149 - 185
- MARTIN (E) Smith(K)et Wilson (M.L) Am. J. Med., 24 , 1957, 376
- MERRILL (J.P. et COLL - J. Clin. invest., 29, 1950, 425
- METS (J.S) et COOPER (W) - Brit. Med., J., 1958, 435
- MINICONI (P) - Conception actuelle des cirrhoses par stase biliaire prolongée Algérie Med., 60, n° 12, 1956, 1003-1020.
- MYERS (G.B)et ISERI (L.T) Arch. int. Med. 95, 1955, 503
- NOEL (R) CAROLI (J.) PARAF (A) - Ictère prolongé au cours d'une hépatite ictéri-gène. Rôle de la cholangiolose thrombosante . Sem hôp.Paris, 22, n° 43 1946, 1973 -1978.
- PAVEL (J) Les ictères . Masson, 1940
- PETERS (J.P) et VAN SLNER (D.D) -Quantitative clinical Chemistry . I Williams and Wilkins Co 1932.
- PETERS (J.P) WAKE MAN (A.M) et IFE (C) - J. Clin Invest 6 ,1929, 517
- PETERS (J.P.) N.E.J. Med. 239, 1948, 353
- POINSO (R) POURSINES (Y) CHARPIN(J) et MATHIEU(R) - Les adénopathies au cours des hépatites chroniques avec ictère . Sem hôp. Paris 26, n°49, 1950, 2374-2380
- POPPER (H) Szanto(P.B) - Intrahepatic cholestasis (cholangiolitis) Gastroentérolgy 31, n° 683, 1956
- POPPER(H) SZANTO(B.P)et ELIAS (H) -Transition of fatty liver into corrhosis Gastroenterology .28, 1955, 183
- POPPER (H) et SCHAFFNER(F) - Nutritional hépatic injury . Arch. int. Med.,94 1954, 785.
- POPPER (H) et SCHAFFNER (F) - Liver: Structure and function. Mc Graw(Hill Book Co Inc. N.Y. 1957.
- POPPER (H) et SZANTO (P.B) -Fatty liver with hépatic failure in alcoholics . J. Mount Sinai hosp. (N.Y.) 24, 1957, 1431
- POPPER (H) SZANTO (P.B) STEIGMANN (F.) THERRY (R.B) DOLAZ (E) BUCKINGAM W.R) Fatty Liver Wi jaundice : clinical pathologie correlation of an cutily . Proc inst .Med . Chicago 19, 1953, 307.

- RIMBAUD (L) SERRE (H) et PASSOUDANT (P) - Hépatite chronique et ictère par rétention . Sem Hôp. Paris, 24, N°I 1948, 1- 6 .
- SCHOOLMAN (H.M.) DUBIN (A) FOFEMANN(W.S)- Arch. Int. Med.,95, 1955, 15.
- SCAWARZ(K) - Introduction : ^LLiver necrosis versus fatty . Liver and cirrhosis Ann. N.Y. Acad. Sci., 57, 1954 ,617
- SIEFE (M.) KESSLER (B.J.) et LISA (J.R) - Clinical functional and needle biopsy study of the liver in alcoholism. Arch. int. Med. 86, 1950, 658
- SIGUIER (F) - Les ictères des cirrhotiques . Science Médicale pratique, novembre 1938, 205 -213
- STAHL (J) et STEPHAN (F) - Ann. Med. 48, 1947, 52.
- SWEET. (W.H.) COTZIAS (G.C) SEED (V) et YAKOLEY(P.L) Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. dig., 27, 1948, 785.
- ULVITCH (H.) GALL (E.A) ABERNATHY (E.L.) et SCHIFF(L) - Needle biopsy of the liver VII Observations in fatty vacuolization .of the liver. Gastroentérolgy 18, 1951, 1.
- ULIMANN (T.D) - Am . J. Med. 15, 1952, 8885
- VARAY (A) - Les ictères cholangiolitiques . Journées Méd. de l'hôp. Beaujon. Pr. Milliez 18,19, 20 mai 1961 Flammarion Editeur 196181, 100
- VARAY (A) et MASSON (M.) Etude biologique et conséquences physioâthologiques de la cholostase intrahépatique . Journées de Gastro-entérologies Français. Arch. Mal. App. Dig., 46 , n°9 bis 1957.
- VARAY (A), ORCEL (L) BERTHELOT (J) FABRE (J.C) VITERBO (G) et Mlle MENASCHE - Sur un syndrome stéatose -ictère cholostatique. Les stéatoses ictérogènes Février 1962.
- VEIL (W.H.) Bioch. Ztschr, 91 1918, 267.
- VESIN (P) GIBOUDEAU (J) RENAULT (H) et CATTAN (R) - Traitement de 30 cas de cirrhose ascitique par la pirolactone. Etude clinique et biologique . Soc. Med. Hôp. Paris. séance du 14 octobre 1960.
- VOLWILLER (W) JONES (C.M.) et MALLORY (T.B) -Critéria for the measurement of results of treatment in fatty cirrhosis . Gastroentérolgy 11, 1948, 164 .
- WELT (L.G) SELDIN (D.W) NELSON (W.P.) GERMAN (W.J.) et PETERS (J.P) - Arch. int. Med. 90, 1952, 355.
- WESSLOV (O.L.V.de) - Quart J. Med. 19, 1925, 53.

ZIEVE (L.) - Jaundice hyperlipémia and hemolytic anemia : heretofore un recognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis . Ann. inf. Med. 48, 1958 ,471

ZIEVE (L) et HILL (E) - Hemolytic anemia in cirrhosis . South Med. J. 52, 1959, 903,

ZIEVE (L) et HILL (E) - Deux variétés d'anémie hémolytique au cours de la cirrhose Rev. int.Hepatol. II, n° 4 1961, 388 -408

ZIEVE (L) HILL (E) HANSON (M) FALCONNE (A.B) et WATSON (C.J.) Normal and abnormal variations and clinical significance of the one-minute and total serum bilirubin determinations J. Lab . Clin. Med. 38, 1951 - 416 .

Vu :

Le Président :

Signé : A. SICARD

Vu :

Le Doyen

Signé : L. BINET

Vu et Permis d' imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Signé : Jean ROCHE

45